

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

ПРЕСКРИПЦІЯ ТА АДЕКВАТНІСТЬ ГЕМОДІАЛІЗУ У ВІДДІЛЕННІ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ – ЗА 2012 РІК

М.В.Кулизький, Ю.С. Бусигіна, Н.В. Сташевська, А.В. Біленко, Т.І. Березяк, Л.М. Суржко 4

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

МОРФОЛОГІЧНИЙ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ З ШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

І. І. Топчій, О. М. Кірієнко, О. І. Циганков, Т. М. Бондар, О. М. Щенявська 10

АНАЛІЗ СТРУКТУРИ СМЕРТНОСТІ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

І.М. Шіфріс, І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, В.Ф. Крот, Е.К. Красюк, Н.Г. Алексеєва, М. Ю. Хіль 14

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕСС У БОЛЬНИХ ХБП В СТАДИИ С АНЕМИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ
НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Е.С. Крутиков, Т.Ф. Полищук, Л.В. Польская, А.А. Шахназаров 21

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО СПЕКТРУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК
З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

О.А. Романенко, Н.М. Степанова, А.В. Руденко, В.Т. Кругліков, Л.О. Лебідь, М.О. Колесник 25

РІВНІ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ІЛ-4, ІЛ-10) У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ
ГЕМОДІАЛІЗОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АНЕМІЇ ТА ХАРАКТЕРУ УРАЖЕННЯ НИРОК

І. О. Дудар, В. М. Савчук, Ю. І. Гончар, В. Є. Дряньська, Е. К. Красюк, М. Ю. Хіль 31

АСОЦІАЦІЇ ОСОБЛИВОСТЕЙ nLA-ФЕНОТИПУ ТА ЧУТЛИВІСТЮ ДО ЛІКУВАННЯ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

М. О. Колесник, Г. М. Драннік, В. Є. Дряньська, О. П. Петрина, М. Б. Величко 37

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ІММУНІТЕТА НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ЛІПІДНОГО
ОБМЕНА У БОЛЬНИХ С РЕНОКАРДИАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Н. В. Демихова 45

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

ПРОЕКТ НАЦІОНАЛЬНИХ КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВ З ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ
І ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

М. Колесник, К. Законь, В. Дударенко 51

ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ
ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК

М. Колесник, Н. Степанова 58

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ПОВІДОМЛЕННЯ 65





*ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України*

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ,
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (37) 2013 *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 № 2 від 22.02.2013 р.)

Наклад 500 прим.

*SI «Institute of nephrology NAMS of Ukraine»
National kidney foundation of Ukraine*

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC,
MEDICAL JOURNAL

№ 1 (37) 2013 *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 № 2 from 22.02.2013)

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 18.02.2013.

Підписано до друку 00.02.2013

Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура

НьютонС. Ум. друк. арк. 8.

Замовлення № 000000

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

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

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

За достовірність та орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2013

Address:

Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050
e-mail: ukrjnd@yandex.ua
tel. 455 93 86; tel/fax: 455 93 87;

Put in a set 18.02.2013.

Signed to print 00.02.2013.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonС. conventionally printed sheets 8.

Order № 000000

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», 2013

У 1990 році J.Turney опублікував роботу, яка продемонструвала вкрай незадовільні результати лікування хворих з гострою нирковою недостатністю (які суттєво не змінились протягом останніх 50 років!), не дивлячись на значні успіхи технічного забезпечення втрачених функцій органу чи органів (штучне дихання, штучний кровообіг, штучна нирка і т.д.).

Разом з цим, епідеміологічні дані свідчили про швидке зростання частоти мультифакторіально обумовленої гострої втрати функції нирок як ізольованої, так і поєднаної з порушенням інших органів та систем (сепсис, СПОН), смертність при яких сягала 60-70%.

Стало зрозуміло, що змінити ситуацію на краще можна лише шляхом створення спеціалізації «інтенсивна нефрологія». Про це блискуче у 1998 році написали C.Ronco та R.Bellomo у статті «Critical care nephrology: the time has come», – інтенсивна нефрологія: час настав. Серед багатьох аргументів чому саме так, наведених у статті, я би виділив головний – знання та вміння ні нефрологів, ні анестезіологів окремо не забезпечать необхідний рівень діагностики та лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок.

На сьогодні в Україні відсутня система надання високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з гострим пошкодженням нирок, невідомою є його частота, не ведеться загальнодержавний реєстр таких хворих.

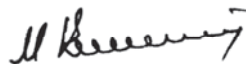
Оскільки найчастіше гостре пошкодження нирок діагностується у хворих кардіохірургічного профілю, то два інститути НАМН (Інститут нефрології та Національний інститут серцево-судинної хірургії) у 2007 році створили відділення інтенсивної нефрології. За цей час тільки методами діалітичної ниркової замісної терапії проліковано близько 500 пацієнтів, з яких 266 були хворими кардіохірургічного профілю. Госпітальна смертність пацієнтів у нашому відділенні складала 32% проти 55,6% (M.Naase et al 2009) та 76% (P.Knapik et al 2008). Серед 115 пацієнтів із сепсисом та ГПН госпітальна смертність була 33%, тоді як відомі дані удвічі гірші; 67,3% (Oppert et al 2009) та 70,2% (Bagshow et al 2007). У 182 хворих на ГПН у складі СПОН госпітальна смертність складала 46,7% проти 65% (J.L.Vincent et al 2007) та 80-90% (P.Sandan et al 2006).

Сподіваюсь, наведені дані є вагомими аргументами на користь спеціалізації «інтенсивна нефрологія» та створення відділень інтенсивної нефрології.

Окрім цього хочу нагадати, що спільний наказ МОЗ та НАМН від 22.09.2011 № 84/608 регламентує наявність таких відділень у структурі обласних та міських центрів нефрології та діалізу, – час настав!

Будемо вдячні розглянути та опублікувати точку зору усіх бажаючих її висловити.

З повагою
Головний редактор



М.Колесник

© Кулизький М.В., Бусигіна Ю.С., Сташевська Н.В., Біленко А.В.,
Березяк Т.І., Суржко Л.М., 2013

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

КУЛИЗЬКИЙ М.В., БУСИГІНА Ю.С., СТАШЕВСЬКА Н.В., БІЛЕНКО А.В., БЕРЕЗЯК Т.І., СУРЖКО Л.М.

**ПРЕСКРИПЦІЯ ТА АДЕКВАТНІСТЬ ГЕМОДІАЛІЗУ У ВІДДІЛЕННІ НЕФРОЛОГІЇ
ТА ДІАЛІЗУ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ— ЗА 2012 РІК**

KULYZKYI M.V., BUSYGINA J.S., STASHEVSKA N.V., BILENKO A.V., SURGKO L.M.

**PRESCRIPTION AND ADEQUACY OF HEMODIALYSIS IN DEPARTMENT OF NEPHROLOGY
AND DIALYSIS GI “INSTITUTE OF NEPHROLOGY OF NAMS OF UKRAINE” FOR 2012 YEAR**

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ

SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine“, Kyiv

Ключові слова: гемодіаліз (ГД), гемодіафільтрація КТ/V, тривалість діалізу, артеріальна гіпертензія, анемія, фосфор, паратгормон (ПТГ), тривалість ЗНТ.

Резюме: У статті наведено аналіз роботи відділення ГД ДУ «Інституту нефрології НАМНУ», які були порівняні з середніми по Україні та регіонами України згідно Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2011.

Summary. Work of department of HD of GI “Institute of nephrology of NAMSU” is analyzed and compared to mean for Ukraine and some regions according National register of patients with chronic kidney diseases 2011.

Ми проаналізували адекватність лікування 47 хворих, які лікувались ГД у 2012 році у відділенні нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України». У відділенні працює 12 апаратів — 6 Fresenius 5008, решта - Gambro AK 100, AK200 та Fresenius 4008. Діаліз відбувається у дві зміни з понеділка по суботу вкjučно, 22 пацієнта лікуються гемодіафільтрацією у режимі постдіалізу, 1 пацієнт - гемодіафільтрацією у режимі предіалізу, решта — низькопоточний гемодіаліз. Відповідно, використовуються високопоточні діалізатори з полісульфоновою мемб-

раною та низькопоточні з поліамідною мембраною. У 3-х пацієнтів для антикоагуляції під час процедури використовують низькомолекулярні гепарини, решта - звичайний гепарин.

Середній вік пацієнтів склав $53,7 \pm 14,23$ років, найбільш молодий — 18 років, найбільш літній — 86 роки (рис.1); 22 чоловіків та 25 жінок. 3 хворих має цукровий діабет I типу та 3 — цукровий діабет II-го типу. Серед пацієнтів 15(32%) працюють, що, на нашу думку, дозволяє досягти кращої як медичної, так і соціальної реабілітації.

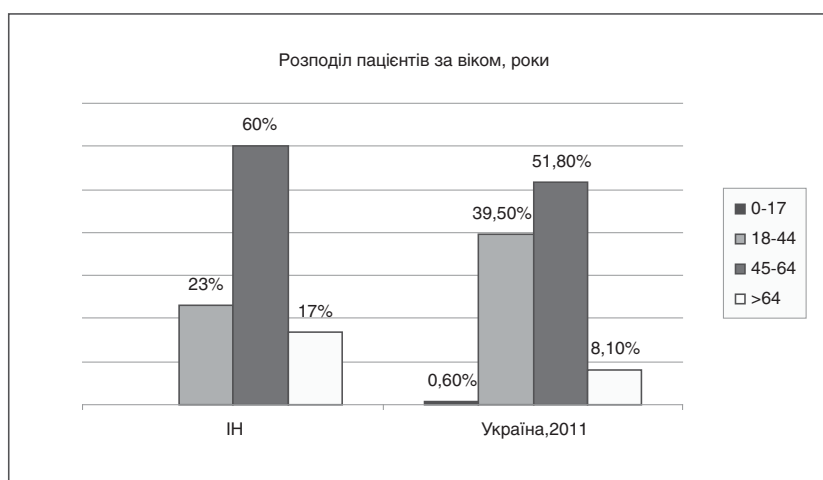


Рис.1. Розподіл пацієнтів за віком.

Кулизький Микола Володимирович
тел.: (044) 455-93-78

Нагадаємо, що адекватний ГД можна визначити як такий, при якому досягнуто суб'єктивної(відсутність симптомів та проявів уремії, забезпечення задовільної якості життя) та об'єктивної корекції уремії(кліренс розчинних речовин, артеріальний тиск, водний баланс,

показники мінерального обміну, ацидозу та нутритивного статусу). Тому лише досягнувши цільових показників діалісної терапії та терапевтичної корекції відповідних метаболічних порушень можливо забезпечити достатню корекцію стану пацієнта.

На даний час кліренси розчинних речовин оцінюються за індексом Kt/V та тривалістю лікування. Так за DOQI цільова доза ГД, що проводиться тричі на тиждень у пацієнтів з ШКФ < 2 мл/хв/м² повинна бути spKt/V не менше 1,4 або рівень зниження сечовини (РЗС) 70% (A)[2]. Згідно з ЕВРГ у ануричних пацієнтів діаліз слід проводити мінімум 3 рази на тиждень загальною тривалістю не менше 12 годин (III); при триразовому діалізі eKt/V повинен бути не менше 1,2 (III)[3]. Згідно «Стандарту надання

мединої допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом» тривалість лікування має бути не менше 3 раз на тиждень по 4 години, а eKt/V повинен бути не менше 1,2[5].

Тривалістю лікування всіх пацієнтів нашого відділення у 2011 та 2012 роках лікувались становила понад 12 годин на тиждень (Рис.2). З них 23(49%) тривалість лікування протягом тижня 15 годин, 15(32%) - 13,5 годин і 9(19%) – 12 годин. За даними реєстру по Україні у 15,1% усіх хворих тривалість лікування ГД протягом тижня була менше 12 годин. За регіонами цей показник становив від 0 у Кіровоградській, Луганській, Херсонській областях до 33,9% у Харківській, 35,7% у Донецькій, 39,2% у Тернопільській, 39,3% у Київській та 39,8% у Хмельницькій[1].



Рис. 2. Тривалість лікування ГД протягом тижня.

Середній eKt/V дорівнює 1,3±0,19, eKt/V > 1,2 досягнуто у 89% пацієнтів (рис. 3). Серед 5-ти пацієнтів, які мали eKt/V < 1,2 двоє мали проблеми з судинним доступом і троє відмовлялись збільшити тривалість лікування (тривалість лікування 4 год у одного та 4,5 год у 2-х пацієнтів відповідно).

eKt/V по Україні < 1,2 зафіксовано у 12,26%. Показник коливається від 0 у Вінницькій, Кіровоградській, Рівненській областях та місті Севастополь до 30% у Чернівецькій, 30,06% у Донецькій та 36,72% у Хмельницькій; по Херсонській області і місту Києву дані відсутні[1].

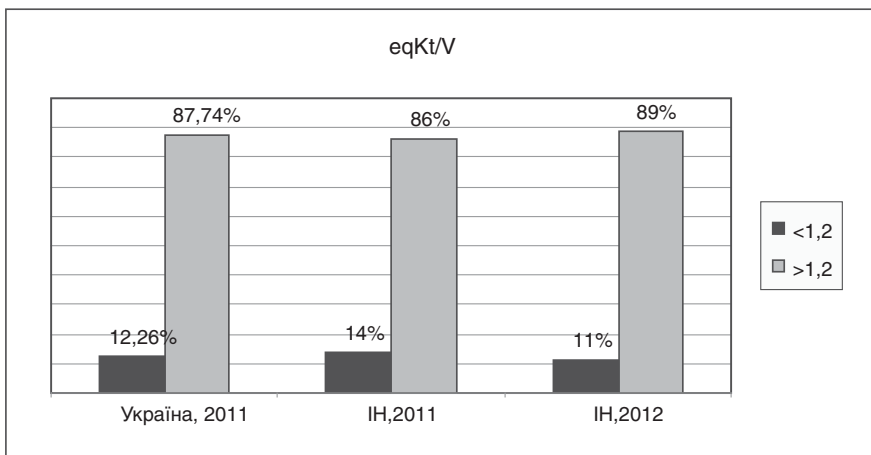


Рис. 3. eqKt/V.

Як і в загальній популяції основним фактором, який впливає на рівень серцево-судинної захворюваності та смертності є артеріальна гіпертензія (АГ). Згідно DOQI предіалізний рівень артеріального тиску (АТ) повинен бути <140/90

mmHg, постдіалізний АТ <130/90 mmHg (С) [2]. Також цільові показники закладені і в «Стандарт надання медикої допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом» (рис. 4) [5].

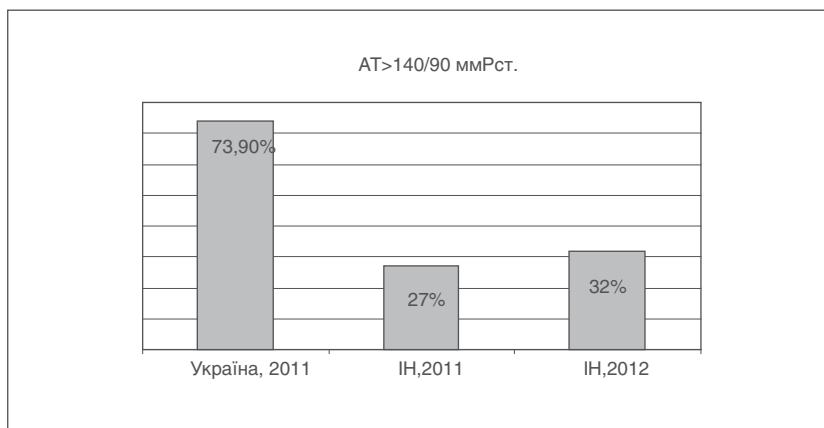


Рис. 4. Пацієнти, які мали переддіалізний АТ >140/90ммРст.

Серед 32 пацієнтів, які мали нормальний АТ 9 приймали 1 препарат, 3 хворих – 2 препарати і лише 1 хворий – 3 препарати.

Відомо, що оптимальним типом судинного доступу є артеріо-венозна фістула, а найгіршим – центральний венозний катетер. Згідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: «судинний доступ» у хворих, які лікуються гемодіалізом у 90% пацієнтів саме АВФ має бути судинним доступом[5]. На кінець 2012 року 26 пацієнтів мали АВФ (86,2%), 3 – судинний протез та 1 пацієнтка мала тимчасовий катетер з приводу реконструювання АВФ. 42 пацієнти(89%) мали АВФ, 4(9%) – судинний протез та 1 хворий – ЦВК(хворий помер протягом 1-го року лікування).

Відомо, що порушення мінерального обміну створюють низку факторів ризику смерті, специфічних для діалізної популяції хворих. Згідно KDIGO рівні кальцію та фосфору повинні відповідати нормальним рівням у загальній популяції (Са – 2,1 – 2,65 ммоль/л, Р – 0,87-1,45 ммоль/л), рівень ПТГ – 150-600 пг/мл (16-63,6 пмоль/л) [4]. Саме такі цільові значення відображені в уніфікованому клінічному протоколі медичної допомоги «Діагностика стану та корекція порушень кальцій-фосфорного обміну» [5]. З 47 хворих 45 визначено рівні фосфору і кальцію(у 2011 році 38 з 42 пацієнтів, а по Україні визначено у 77,2% хворих фосфор і у 82,9% кальцій) (рис. 5).



Рис. 5. Розподіл пацієнтів за рівнем фосфору крові.

У реєстр 2011 року закладені ще цільові значення фосфатемії згідно KDOQI, тому і гіперфосфатемія визначалась як рівень фосфору по-

над 1,78 ммоль/л[2]. Те ж стосується і кальціємії, цільові значення якої, згідно KDOQI, становить 2,1-2,54 ммоль/л[2].



Рис. 6. Розподіл пацієнтів за рівнем кальцію.

Частка пацієнтів з гіпокальціємією свідчить про недостатню корекцію порушень мінерального обміну, зокрема препаратів вітаміну Д та препаратів кальцію.

Фосфатбіндери приймали 27 пацієнтів (57%), серед яких 22 (82%) приймали препарати кальцію, 2 севеламер і 3 препарати інших груп. Згідно даних реєстру у 2011 році 90,9% пацієнтів приймали фосфатбіндери, з них 85,2% препарати кальцію. Меншу кількість пацієнтів з гіперфосфатемією і пацієнтів, які приймали фосфатбіндери в нашому центрі з найбільшою вірогідністю можна пояснити більшою тривалістю діалітичних сесій.

ПТГ визначено у 39 пацієнтів, що становило 83% (у 2011 році 71%). Традиційно час-

тина пацієнтів, яким в Україні контролюють ПТГ залишається недостатньою – 38,6% [1], хоча ця цифра і дещо більша порівняно з попередніми роками. Серед наших пацієнтів у 31% ПТГ був меншим за 150 пг/мл, у 56% 150-600 пг/мл і у 19% понад 600 пг/мл (Рис.7). Двом пацієнтам протягом 2012 року виконано паратиреоїдектомію, а загалом, серед наших пацієнтів 5 хворих мали це оперативне втручання. Згідно реєстру 2011 року серед обстежених пацієнтів у 24,6% ПТГ був меншим за 150 пг/мл, у 30% 150-600 пг/мл і у 45,4% понад 300 пг/мл (рис. 7). Оцінювати ці дані важко через незначне охоплення пацієнтів діалітичної популяції.

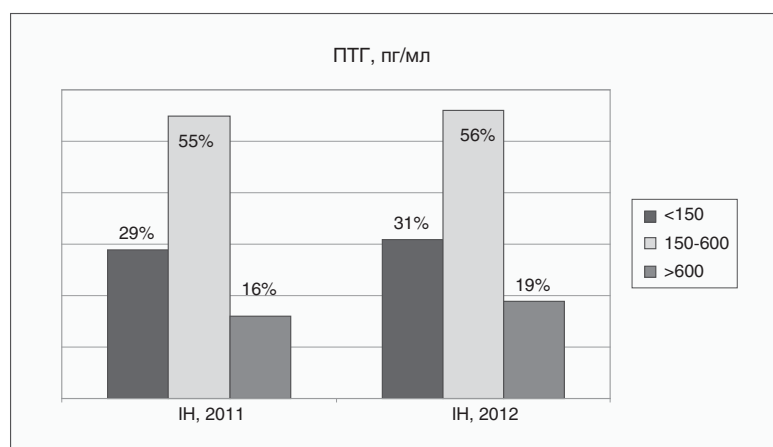


Рис.7. Розподіл пацієнтів за рівнем ПТГ.

Препарати вітаміну Д приймали 28% наших пацієнтів, тоді як за даними реєстру ця цифра становить 83,8%. Це особливо дивно через наявність гіперфосфатемії у 40,6% хворих, яка є протипоказом до призначення препаратів вітаміну Д.

Стосовно стану мінерального обміну слід зазначити, що для лікування всіх наших пацієнтів ми використовуємо діалізат з концентрацією кальцію 1,5 ммоль/л.

Обов'язковим компонентом корекції уремії є лікування анемії. З одного боку наявність анемії асоціюється зі зростанням ризику смерті, з іншого – цільові значення гемоглобіну для діалізних пацієнтів істотно нижчі, ніж у загальної популяції через гемоконцентрацію після діалізної сесії та зростання частоти тромботичних ускладнень. Згідно уніфікованого клініч-

ного протоколу медичної допомоги «Лікування анемії у пацієнтів з ХХН V ст., які лікуються гемодіалізом» цільовим рівнем гемоглобіну є 110 г/л[5].

Серед 42 обстежених пацієнтів 20(48%) мали цільовий рівень гемоглобіну(у 2011 році 45%, по Україні 28,6%). Розподіл хворих за рівнем гемоглобіну відображено на рис. 8.

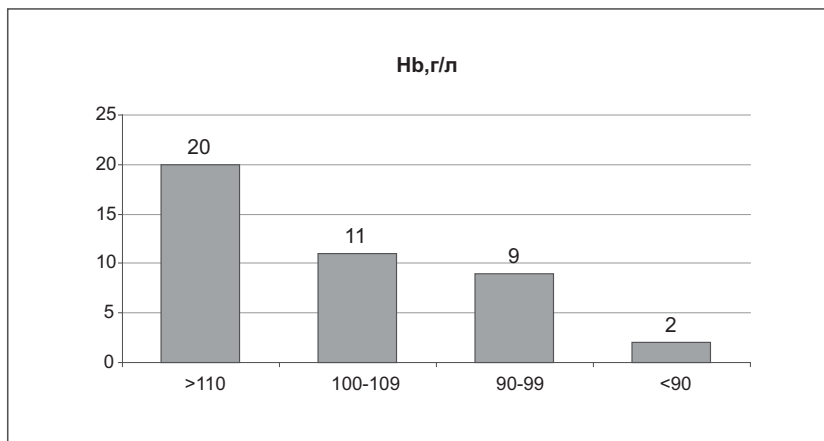


Рис. 8. Розподіл пацієнтів за рівнем гемоглобіну.

Разом з тим, в нашому центрі препарати ЕПО отримували 37 пацієнтів (79%), решта, відповідно 21% їх не потребувала, тоді як за даними реєстру у 2011 році 61,2% діалізних пацієнтів в

Україні отримували препарати ЕПО, а цільові значення гемоглобіну мали 28,6% (рис. 9)[1]. Ці дані дозволяють говорити про неефективне використання ЕПО.

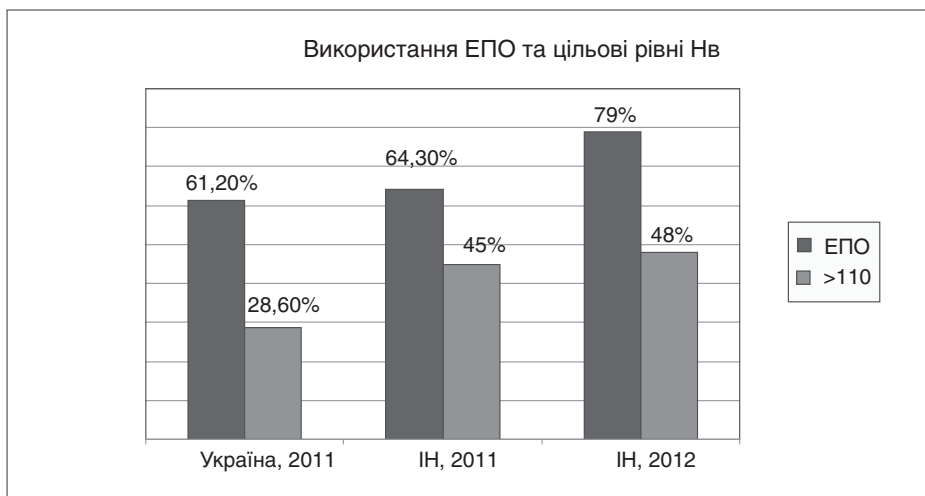


Рис. 9. Використання ЕПО та цільові рівні гемоглобіну.

Стан обміну заліза обстежено у 38 пацієнтів (81%), дефіцит заліза виявлено у 13 (34%), 16 хворих приймали препарати заліза. Всі пацієнти приймали препарати заліза внутрішньовенно крапельно. Згідно реєстру 2011 року 93,6% хворих отримували препарати заліза, але 64,1% з них – перорально, хоча ця категорія пацієнтів має отримувати препарати заліза тільки парентерально[1].

Окремою проблемою при лікуванні ГД є вірусні гепатити, оскільки їх поширеність в популяції ГД хворих може у 10 та більше разів перевищувати таку у загальній популяції. Серед наших пацієнтів у 6 (13%) було виявлено маркери гепатиту С, у одного з них – ще й гепатиту В (активного перебігу немає в жодного хворого). Для зниження ризику інфікування решти пацієнтів хворі з маркерами гепатитів лікують-

ся в окремому залі. За даними реєстру маркери гепатитів виявлено у 567 з 4195 хворих (10,6%), у 102 з них мала місце комбінація гепатиту В та С[1].

Тривалість лікування ГД є інтегральним показником якості лікування таких пацієнтів за

умови відсутності трансплантації нирки – чим більше пацієнтів зі значною тривалістю лікування, тим якісніший цей процес. Частка пацієнтів, які лікувались діалізом понад 6 років склала 59%, у 2011 році в нашому відділенні і по Україні 63% та 44,1% відповідно (рис.10)[1].

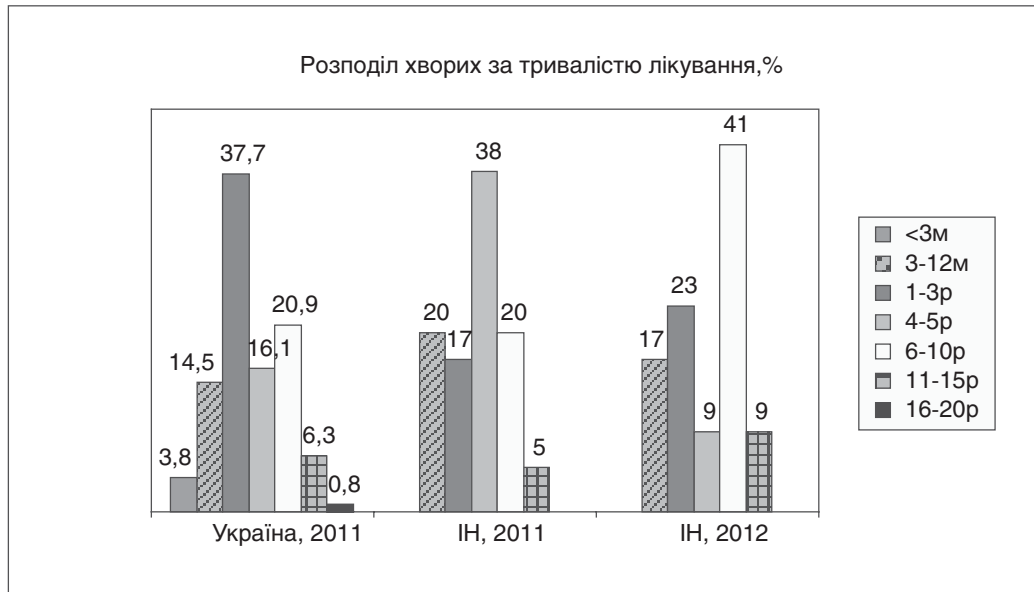


Рис. 10. Розподіл хворих за тривалістю лікування.

Протягом 2012 року померло 3 пацієнтів. Вік пацієнтів становив 63, 72 та 86 років відповідно, тривалість лікування діалізом у 2-х пацієнтів була від 3 до 12 місяців, в одного менше 3-х місяців. Причиною смерті у двох хворих була ішемічна хвороба серця, у третьої пацієнтки – гостре порушення мозкового кровообігу.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2009 рік//Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; укладачі Н.І.Козлюк, Г.С.Владзієвська, М.В.Кулизький; гол.ред. М.О.Колесник. – К., Поліграфплюс, 2012. – 89. – 40 прим.
2. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006// http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm.
3. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1)// Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol.17. – Suppl.7. – P.1-111
4. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)// Kidney Int. – 2009. – Vol.76. – Suppl.113s. – P.1-130.
5. Стандарти нефрологічної допомоги: клінічна настанова, медичний стандарт та протоколи лікування методом гемодіалізу/За редакцією професора М.О.Колесника // Довідник лікаря «Нефролог» – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – 180с. – (Серія «Здоров'я України»).

Надійшла до редакції 30.01.2013

Прийнята до друку 20.02.2013

© Топчій І. І., Кірієнко О. М., Циганков О. І., Бондар Т. М., Щенявська О. М., 2013

УДК 616.005.4-076.5:616.61:611.13/16-018.74

І. І. ТОПЧІЙ, О. М. КІРІЄНКО, О. І. ЦИГАНКОВ, Т. М. БОНДАР, О. М. ЩЕНЯВСЬКА
МОРФОЛОГІЧНИЙ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ
З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

I. I. TOPCHII, O. M. KIRIENKO, A. I. TSYGANKOV, T. M. BONDAR, O. M. SCHENYAVSKAYA

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM AT PATIENTS
WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CHRONIC GLOMERULONEFRITIS

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
SI «Institute of therapy behalf of L.T. Malaya NAMS of Ukraine»

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, товщина комплексу інтима-медія, VE-кадгерин, оксид азоту.

Key words: chronic glomerulonephritis, ischemic heart disease, intima-media thickness, VE-cadherin, nitric oxide.

Резюме. Матеріали і методи. Изучена взаємозв'язь морфологічних і біохімічних маркерів атеросклеротических змін у 41 хворого з ішемічною хворобою серця (ІБС) (1 група) і 62 – с ІБС в поєднанні з хронічним гломерулонефритом (2 група). Стан екстракраніальних відділів сонної артерії (СА) досліджували методом ультразвукового дуплексного сканування. Вміст VE-кадгеріна визначали імуноферментним методом. Стан про- і антиоксидантної системи оцінювали по концентрації малонового діальдегіду (МДА) і сульфгідрильних груп (SH-групи) в плазмі крові фотометричним методом. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту – нітрита (NO_2) і сумми нітриту + нітрату ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) в плазмі визначали фотометричним методом.

Результати і обговорення. Установлено, що по частоті виявлення бляшок в СА 1 і 2 групи не відрізнялись (27,6% і 31,0%, відповідно), однак більшість 2 групи були достовірно молодше. У пацієнтів 2 групи на фоні погіршення функціонального стану нирок (зменшення швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) в 2,24 рази, екскреція білка з мочою досягала ($0,98 \pm 0,20$) г/сутки) помітно виражене підвищення VE-кадгеріна (в 3,6 рази, $p < 0,01$). Вміст NO_2 у хворих 2 групи був суттєво нижче, ніж в контролі, а сумми ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) – вище як порівняно з контролем (в 2,40 рази; $p < 0,01$), так і з хворими 1 групи (в 1,86 рази, $p < 0,05$). Підвищення рівня МДА у хворих 2 групи (в 2,61 рази, $P < 0,01$) супроводжувалося зниженням вмісту SH-груп – на 25,2% ($P < 0,05$) порівняно з контролем.

Висновки. У хворих з поєднаною патологією виявлені порушення цілісності і функціонального стану ендотелію, углубленню котрих сприяв дисбаланс в антиоксидантній системі. Прискорені атеросклеротическі зміни судинної стінки у цих пацієнтів обумовлені наявністю хронічного запального процесу.

Summary. Materials and methods. The interrelation of morphological and biochemical markers of atherosclerotic lesions were studied in 41 patients with coronary artery disease (CAD) (group 1) and 62 - with CAD and chronic glomerulonephritis (CGN) (group 2). An extracranial carotid artery (CA) status was investigated by duplex ultrasonography. VE-cadherin content determined by ELISA. States of the antioxidant system was evaluated by the concentration of malondialdehyde (MDA) and sulfhydryl groups (SH-groups) in the blood plasma by the photometric method. The levels of nitric oxide stable metabolites – NO_2 and total ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) in plasma was determined by the photometric method.

Result. There was found that the frequency of CA plaques detection in groups 1 and 2 did not differ (27,6% and 31,0%, respectively), but patients of group 2 were reliably younger. Pronounced VE-cadherin increase (3,6-fold, $p < 0,01$) at the background of the deterioration of renal function (2,24-fold GFR decrease, and urinary protein excretion reaches ($0,20 \pm 0,98$) g/day) was observed in group 2. The content of NO_2 in group 2 was significantly lower than in controls, and total ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) was increased as compared with control (2,40-fold, $P < 0,01$), and with patients of group 1 (in 1,86-fold, $p < 0,05$). Increase of MDA level in patients of group 2 (2,61-fold, $P < 0,01$) accompanied by reduction of SH groups content – by 25,2% ($P < 0.05$) compared with control.

Conclusion. Thus, in patients with combined pathology revealed the most pronounced disorders of endothelial integrity and function, which was worsening by imbalance in the pro-antioxidant system. Accelerated atherosclerotic vascular changes in these patients are probably related to the chronic inflammatory process.

Топчій Іван Іванович
itopchij@yandex.ua

ВСТУП. З кожним роком як в Україні, так і в усьому світі спостерігається зростання кількості пацієнтів, у яких на тлі хронічних запальних захворювань нирок розвиваються судинні види патології [1, 10]. Збільшення частоти розвитку

ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладнення у осіб з хронічними запальними захворюваннями нирок пов'язують з порушенням цілісності та функціонального стану судинного ендотелію за умов хронічного ендотоксичного дістресс-синдрому у поєднанні з дисліпідемією [3]. Важливим чинником порушення функціональної активності судинного ендотелію є активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у мембранах ендотеліальних клітин, яка призводить до змін активності систем трансмембранної регуляції клітинних функцій та є одним з механізмів розвитку серцево-судинних та ниркових захворювань. Оксидативний стрес, обумовлений хронічними запальними захворюваннями нирок, сприяє поглибленню ендотеліальної дисфункції за рахунок порушення балансу між конститутивною та індукційною ланками синтезу оксиду азоту, що обумовлює втрату вазодилаторної та антиагрегаційної активності останнього та виявлення цитотоксичних ефектів пероксинітриду.

Однак вплив імунізапальних захворювань нирок на маркери, що характеризують морфологічні зміни (на клітинному й органному рівні) та функціональний стан ендотелію, за наявності атеросклеротичного ураження судин залишається недостатньо дослідженим.

Тому метою дослідження було вивчення взаємозв'язку морфологічних та біохімічних маркерів атеросклеротичних змін у хворих з ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним гломерулонефритом (ХГН).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Комплексно обстежено 103 пацієнти (56 жінок та 47 чоловіків) з ІХС у віці від 19 до 70 років, у 62 з яких ІХС поєднувався з ХГН. Хворі були розподілені на дві групи: у першу групу увійшов 41 хворий з ІХС (20 чоловіків та 21 жінка) в віці від 45 до 69 років, середній вік – $(55,8 \pm 1,9)$ років. У другу – 62 хворих з ІХС у поєднанні з ХГН (27 чоловіків та 35 жінок) в віці від 36 до 62 років, середній вік склав $(47,7 \pm 1,3)$ років.

Усі хворі знаходились на лікуванні у відділенні гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Контрольну групу склали 15 умовно здорових пацієнта відповідного віку та статі.

Діагноз соматичної патології (ІХС, ХГН) та гіпертонічною хворобою (ГХ) встановлювали за класифікацією МКХ-10 (43-тя Всесвітня Асамблея Охорони Здоров'я, 1998). Діагноз ХГН встановлювали у відповідності з класифікацією, запропонованою ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та прийнятої II національним з'їздом нефрологів України (м. Харків, 23-24 вересня 2005 р.), та узгодженої з МКХ-10. В процесі діагностики використовували стандартні методи опитування та обстеження хворих з урахуванням скарг, анамнезу захворювання, даних

об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних досліджень. Усім хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) серця, рентгенографію грудної клітини.

Для отримання інформації про стан судин (товщина стінки, наявність атеросклеротичних бляшок) 58 пацієнтам (29 хворих на ІХС та 29 хворих на ІХС у поєднанні з ХГН) було проведено дослідження екстракраніальних відділів сонної артерії (СА) методом ультразвукового дуплексного сканування на апараті Ultima PA (Україна). Для оцінки гемодинамічних феноменів застосовували імпульсний доплер і лінійний датчик з частотою 10 МГц. Товщину комплексу інтима-медія (ТКІМ) вимірювали за методикою P. Pignoli et al. [7] як відстань між характерною ехозоною, утвореною поверхніми просвіт-інтими і медіа-адвентиції, в подовжньому перерізі за допомогою електронного курсору. Крім ТКІМ у обстежених хворих визначали наявність або відсутність атеросклеротичних бляшок у СА з обох сторін. ТКІМ та атеросклеротичні бляшки вимірювали в типових місцях, які відповідають максимальним змінам судинної стінки [6]. Експертами Європейського товариства з гіпертонічної хвороби і Європейського товариства кардіологів (2007 р.) запропоновано вважати значення товщини стінки сонної артерії менш 0,9 мм нормою, ТКІМ від 0,9 мм до 1,3 мм – потовщенням КІМ СА, а ТКІМ СА висотою більше 1,3 мм або така, що на 0,5 мм чи на 50% перевищує ТКІМ прилеглих сегментів артерії – критерієм бляшки.

У якості раннього біохімічного маркера цілісності ендотелію на клітинному рівні був обраний VE-кадгерин (CD-144), який є ендотеліальною молекулою адгезії, розташованою у з'єднаннях між ендотеліальними клітинами [9]. Концентрацію VE-кадгерина (CD-144) в плазмі крові хворих визначали імуноферментним методом з використанням наборів виробництва Bender MedSystems (Австрія).

Стан про- та антиоксидантної системи оцінювали за вмістом кінцевого продукта ПОЛ – малонового діальдегіда (МДА) та сульфгідрильних груп (SH-груп) в плазмі крові. Концентрації МДА і SH-груп визначали фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) та реакцією тіолдисульфідного обміну, відповідно [2]. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у плазмі венозної крові визначали фотометричним методом за реакцією Грися: нітриту (NO_2) – безпосередньо, а суми нітриту та нітрату ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) – після відновлення нітрату до нітриту цинковим пилом.

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерних програм "SPSS 13", "Microsoft Excel 2000". Статистичні гіпотези про різницю середніх показників перевіряли за допомогою критерію Ст'юдента для рівня значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.

Для дослідження зв'язку між порушенням функціонального стану ендотелію та його ранніми морфологічними змінами частині хворих обох груп було проведено дослідження ТКІМ СА, яка за даними літератури визнана одним з ранніх ультразвукових маркерів атеросклеротичного ураження судинної стінки та може свідчити не тільки про місцеві зміни сонних артерій, а і про поширеність атеросклерозу взагалі [8].

В результаті ультразвукового дослідження екстракраніальних відділів СА нами встановлено, що у 27,6% хворих 1 групи (ІХС) наявні атеросклеротичні зміни судинної стінки (8 хворих із 29 пацієнтів) різної кількості та величини. ТКІМ у хворих 1 групи з наявністю в СА атеросклеротичних змін і без них достовірно не відрізнялася.

У хворих 2 групи (ХГН з ІХС) атеросклеротичні зміни судинної стінки виявлено у 31, 0 % пацієнтів (9 хворих з 29 пацієнтів). ТКІМ у хворих 2 групи з наявністю атеросклеротичних змін у СА склала $(0,80 \pm 0,01)$ мм, що було достовірно більше, ніж у хворих без атеросклеротичних бляшок $(0,60 \pm 0,01)$ мм ($p < 0,01$).

Враховуючи однаковий відсоток хворих з атеросклеротичними змінами судинної стінки в обох групах та молодший вік хворих 2 групи можна вважати, що атеросклеротичне ремоделювання судинної стінки в групі хворих з ХГН має більш швидкий перебіг і, ймовірно, пов'язано з наявністю хронічного запального процесу, що порушує цілісність ендотелію та його функціональний стан.

При дослідженні раннього біохімічного маркера цілісності ендотелію VE-кадгерину в обох групах хворих відзначено суттєве підвищення його рівня, найбільш виразне у пацієнтів з поєднаною патологією (в 3,6 рази, $p < 0,01$) (табл. 1). Виявлене підвищення вмісту VE-кадгерину свідчить про порушення цілісності ендотелію в обстежених групах хворих та може відігравати важливу роль в прогресуванні атеросклерозу у цих пацієнтів.

Порушення цілісності ендотелію у хворих обох груп відбувається на тлі погіршення функціонального стану нирок: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих 1 та 2 груп виявилась у 1,39 та 2,24 рази, відповідно, меншою за контрольні значення ($p < 0,01$); вміст креатиніну в крові був в 1,25 та 2,29 рази, відповідно, вищим від контролю ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст VE-кадгерину та показники функціонального стану нирок ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих		
	Контрольна група (n = 15)	1 група ІХС (n = 41)	2 група ІХС з ХГН (n = 62)
VE-кадгерин (нг/мл)	$0,309 \pm 0,120$	$0,810 \pm 0,122^*$	$1,112 \pm 0,246^*$
Протеїнурія, г/добу	0	$0,03 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,20^{* \#}$
ШКФ, мл/хв	$105,8 \pm 9,8$	$75,7 \pm 3,0^*$	$47,3 \pm 3,5^{* \#}$
Креатинін крові, мкмоль/л	$73,9 \pm 5,8$	$92,6 \pm 4,7^*$	$169,7 \pm 13,1^{* \#}$

Примітки: * – вірогідно у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,01$);

- вірогідно у порівнянні з показниками 1 групи ($p < 0,05$).

У хворих 1 групи виявляються сліди білку у сечі, тоді як екскреція білку з сечею у 2 групі досягає $(0,98 \pm 0,20)$ г/добу. При цьому зміни зазначених показників були найбільшими у хворих з поєднаною патологією та вірогідно відрізнялись не тільки від контролю, але й від значень у 1 групі. Слід відзначити, що отримані дані відповідають результатам інших досліджень, у яких протеїнурію розглядають як маркер запального процесу, порушення цілісності ендотелію та тяжкості ураження органів-мішеней [4]. Так, у пацієнтів з мікроальбумінурією та протеїнурією

було виявлено суттєве збільшення частоти розвитку інсульту, інфаркту міокарда, а у пацієнтів з хронічними хворобами нирок наявність протеїнурії корелювала з підвищенням ризику розвитку ІХС та погіршенням прогнозу розвитку ускладнень ІХС [5].

При дослідженні вмісту в плазмі крові одного з маркерів функціонального стану ендотелію – стабільного метаболіту оксиду азоту (NO) – NO_2 встановлено, що зазначений показник був вірогідно нижчим, ніж у контролі в обох групах пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2

**Вміст NO₂ та суми (NO₂+NO₃) в плазмі крові хворих на ІХС (1 група)
та ІХС у поєднанні з ХГН (2 група) (M ± m).**

Група пацієнтів	NO ₂ , мкмоль/л	(NO ₂ +NO ₃), мкмоль/л
Контроль (n=15)	3,32±0,15	27,36±2,21-
1 група (n=41)	2,23±0,18 *	35,07±2,17 *
2 група (n=62)	1,77±0,09 *	65,48±6,25 * #

Примітки: * - p<0,05 вірогідно у порівнянні з показниками контрольної групи;

- вірогідно у порівнянні з показниками 1 групи (p < 0,05).

Оскільки відомо, що основним джерелом нітриту є окислений NO, синтезований NO-синтазами, причому більше 70 % плазменого нітриту утворюється при участі саме ендотеліальної NO-синтази (eNOS), зниження рівня NO₂ можна розглядати як свідчення зниження NO-продукуючої здатності ендотелію. Виявлені зміни відбивають послаблення регіональної активності eNOS під впливом зростаючого навантаження на ендотелій у хворих з ІХС (дисліпідемії, окисдаивний стрес, гемодинамічне навантаження підвищеним артеріальним тиском), які призводять до порушення в системі NO-опосередкованої регуляції судинного тону.

В той же час, концентрація в плазмі суми (NO₂+NO₃) в 1 та 2 групах виявилась в 1,28 (p<0,05) й 2,40 (p<0,01) рази вище, ніж в контрольній групі, відповідно. Показник в 2 групі хворих вірогідно перевищував його значення в 1 групі (в 1,86 рази, p<0,05). Підвищення вмісту (NO₂+NO₃) в плазмі, вірогідно, обумовлено зростанням утворення NO внаслідок активації індукційної ланки синтезу останнього на тлі підвищеної прозапальної активності у цих груп пацієнтів. Підвищення вмісту суми (NO₂+NO₃) в плазмі крові хворих з ІХС та з ІХС у поєднанні з ХГН відбувалося паралельно зі зростанням концентрації маркера окисдаивного стресу – МДА (табл. 3).

Таблиця 3

**Вміст МДА та SH-груп в плазмі крові хворих на ІХС (1 група)
та ІХС у поєднанні з ХГН (2 група)(M ± m).**

Група пацієнтів	МДА, мкмоль/л	SH-групи, ммоль/л	МДА/SH
Контроль (n = 15)	3,11±0,21	1,53±0,11	2,03 ± 0,18
1 група (n = 41)	6,47 ± 0,28 [□]	1,42 ± 0,13	4,56 ± 0,35 [□]
2 група (n = 62)	8,12 ± 0,51 ^{□*}	1,15 ± 0,12 [□]	7,06 ± 0,65 ^{□*}

Примітки: [□] - p< 0,05 вірогідно у порівнянні з показниками контрольної групи

* - p< 0,05 вірогідно у порівнянні з показниками 1 групи (p < 0,05).

У відповідності до отриманих результатів, рівень кінцевого продукту ПОЛ – МДА в плазмі крові хворих 2 групи був в 2,61 рази вище у порівнянні з пацієнтами контрольної групи (p<0,01), та в 1,26 – порівняно з хворими 1 групи (p<0,05), відповідно (табл. 3). У хворих 2 групи також виявлено зниження вмісту в плазмі SH-груп – на 25,2% у порівнянні з контролем (p<0,05), що може бути пов'язано з їх підвищеним витрачанням в умовах активації ПОЛ. Зростання співвідношення МДА/SH у хворих 1 та особливо 2 групи свідчить про те, що пов'язані з ХГН імунні механізми сприяють більш виразному порушенню балансу в про-антиоксидантній системі й тим самим спроможні індукувати більш глибокі ураження судинного ендотелію.

Отримані нами дані щодо взаємообтяжуючих клінічних проявів, більш високі показники протеїнурії та артеріального тиску, виразніші зміни морфологічного та функціонального стану ендотелію у хворих з поєднаною патологією, вірогідно, обумовлені загальними ланками патогенетичних механізмів обох захворювань.

ВИСНОВКИ:

1. Підвищення вмісту VE-кадгерину у пацієнтів з ІХС та ІХС у поєднанні з ХГН свідчить про порушення цілісності ендотелію та може бути важливим чинником розвитку атеросклерозу у цих пацієнтів.

- У хворих з поєднаною патологією відбуваються найбільш виразні порушення балансу в системі ПОЛ/АОС, які індукують більш глибокі ураження судинного ендотелію.
- Порушення функціонального стану ендотелію у хворих з ІХС у поєднанні з ХГН характеризується зниженням ендотеліального на тлі зростання системного синтезу NO, обумовленого підвищеною прозапальною активністю.
- Атеросклеротичне ремоделювання судинної стінки в групі хворих з ІХС у поєднанні з ХГН має більш швидкий перебіг й пов'язано з наявністю хронічного запального процесу, що порушує цілісність та функціональний стан ендотелію.
- Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study / M. Nakayama, T. Sato, M. Miyazaki [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34(10). – P. 1106-1110.
- Peters S. A. E.* Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review / S. A. E. Peters, H. M. den Ruijter, M. L. Bots, and K. G. M. Moons // *Heart.* – 2012. - № 98(3). – P. 177-184.
- Pignoli P.* Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli, P. Oreste, R. Paoletti // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 1399-1406.
- Stein J.H.* Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography.* - 2008. - Vol. 48.- P. 93-111.
- Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player / D. Vestweber, M. Winderlich, G. Cagna, A.F. Nottebaum // *Trends Cell Biol.* – 2009. – Vol. 19(1). – P. 8-15.
- Yamamoto S.* Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, Valentina Kon // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2009. – Vol. 18(3). – P. 181-188.

ЛІТЕРАТУРА:

- Колесник М.О.* Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок. / Колесник М.О., Лапчинська І.І., Ташук В.К., Дядик О.І., Кулизський М.В. – Київ.- 2010.- 224 с.
- Практикум по біохімії* / Под ред. С.Е. Северина, Т.А. Соловьевой.- М.: МГУ. – 1989 г.
- Синяченко О.В., Зяблицев С.В., Чернобривцев П.А.* Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі мезангіальних гломерулонефритів / О.В. Синяченко, С.В. Зяблицев, П.А. Чернобривцев // *Укр. журнал нефрології та діалізу.* – 2007. – №2(14) . – С. 36-38.
- Chronic uremia stimulates LDL carbamylation and atherosclerosis / E.O. Apostolov, D. Ray, A.V. Savenka [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1852-1857.

Надійшла до редакції 12.12.2012

Прийнята до друку 20.02.2013

© Шіфріс І.М., Дудар І.О., Гончар Ю.І., Крот В.Ф., Красюк Е.К., Алексєєва Н.Г, Хіль М.Ю., 2013

УДК: 616.61-085.38-073.27-036.8

І.М. ШІФРІС¹, І.О. ДУДАР¹, Ю.І. ГОНЧАР¹, В.Ф. КРОТ¹, Е.К. КРАСЮК², Н.Г. АЛЕКСЄЄВА², М. Ю. ХІЛЬ¹ АНАЛІЗ СТРУКТУРИ СМЕРТНОСТІ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

I.M. SHIFRIS¹, I.O. DUDAR¹, I.I. GONCHAR¹, V.F. KROT¹, E.K. KRASYUK², N.G.ALEKSIEVA², M. KHIL¹

ANALYSIS OF THE MORTALITY STRUCTURE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

¹ Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

² Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine“, Kyiv

²Kyiv City Scientific and Practical Center of nephrology and dialysis

Ключові слова: гемодіаліз, пацієнти, смертність, випадки смерті, серцево-судинні захворювання, цереброваскулярні захворювання, інфекційні ускладнення, вік, стать.

Key words: hemodialysis, patients, mortality, causes of death, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, infectious complications, age, gender.

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

Резюме. Изучение структуры смертности больных, получающих лечение гемодиализом (ГД), остается актуальным и является основой для разработки мероприятий и рекомендаций, направленных на увеличение продолжительности их жизни.

Цель исследования: Изучение причин смерти больных, находившихся на программном гемодиализе, в зависимости от демографических и гендерных характеристик, длительности лечения ГД.

Материал и методы. Проанализировано 137 случаев смерти больных, находившихся на лечении заместительной почечной терапией методом программного гемодиализа в Киевском городском научно-практическом центре нефрологии и диализа с 2007 по 2011 года.

Результаты. В структуре смертности преобладали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Тем не менее, начиная с 2008 г. удельный вес этих случаев существенно снизился. Число фатальных исходов у женщин молодого и среднего возраста было почти в два раза выше, чем у мужчин. Тогда как после 44 лет ССЗ, как причина смерти, достоверно чаще имели место у лиц мужского пола.

Цереброваскулярные осложнения в структуре смертности стабильно занимали второе место.

Около 30% случаев смерти произошло в течении первых 90 дней лечения ГД, 72,5 % из которых у лиц мужского пола.

Заключение. Гендерная характеристика ассоциирована со структурой причин смерти больных, находившихся на программном гемодиализе, в зависимости от возраста.

Summary. Studies of the mortality structure in patients receiving hemodialysis (HD) remain relevant and are the basis for developing measures and recommendations directed to increase the lifetime of patients.

Aim. The aim was to study the assessment of death causes in patients who received programmed hemodialysis, based on the demographic and gender characteristics, the duration of dialysis treatment.

Methods. Mortality causes in 137 patients who received programmed hemodialysis from 2007 to 2011 years in Kyiv City Scientific and Practical Center of Nephrology and Dialysis were analyzed.

Results. The leading cause of death was cardiovascular complications, but their decreasing has been observed since 2008. Fatality rate in young and middle-aged women with cardiovascular diseases (CVD) was almost two times higher than that of men. At the same time CVD is a predominant cause of men's death at the age older than 44.

Cerebrovascular complications were permanently in the second place of the mortality structure.

About 30% of deaths occurred during the first 90 days of HD treatment, 72,5% of them were among males.

Conclusion. Gender characteristics influence the structure of death causes in patients received programmed hemodialysis depending on age.

ВСТУП. Головне стратегічне завдання сучасної замісної ниркової терапії (ЗНТ) - максимальне подовження життя хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) ВД ст. при досягненні найбільшою мірою їх реабілітації. Незважаючи на безперечні досягнення останнього десятиріччя в області технологій ЗНТ, виживання пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом (ПГД), залишається незадовільним. Річний показник смертності серед гемодіалізних (ГД) пацієнтів в різних країнах коливається в діапазоні від 10% до 20% [4]. Серед причин смерті, як і в загальній популяції, превалюють серцево-судинні захворювання (ССЗ). Середній річний показник смертності ГД пацієнтів Росії у 2007 році склав 8,3%. В Україні у 2011 році цей показник становив 8,2%. У структурі причин смертності пацієнтів, які лікуються ГД в Україні, як і у всьому світі, першість належить ССЗ. Друге рангове місце стабільно займають цереброваскулярні ускладнення. Інфекційна смертність щорічно посідає п'яте – четверте місце [2, 1].

За даними інтернаціональних реєстрів, щорічна кардіоваскулярна (КВ) смертність в ГД популяції багаторазово перевершує таку в загальній. Результати досліджень, проведених на підставі даних United States Renal Data System (USRDS) засвідчили, що у ГД пацієнтів, смертність від сепсису в 50 разів та від легеневої інфекції в 14-16 – перевищує аналогічні показники у загальній популяції. Аналіз даних реєстру ERA-EDTA демонструє, що у пацієнтів, які

отримують ЗНТ методом ПГД смертність від не ССЗ є збільшеною у тій-же мірі, як і смертність від ССЗ [5, 8]. Приймаючи населення Європи в цілому як еталон, з поправкою на вік, серцево-судинна смертність у ГД пацієнтів в 8,8 разів вища, в той час як не серцево-судинна смертність – в 8,1 рази [7].

Як в загальній, так і ГД популяції доведений взаємозв'язок між бактеріальними інфекціями та ССЗ. А. Ishani зі співавторами констатували, що у ГД хворих сепсис і бактеріємія пов'язані з подальшими фатальними і не фатальними подіями, такими як смерть, інфаркт міокарда, серцева недостатність, захворювання периферичних судин та інсульт. Вони прийшли до висновку, що сепсис, є потенційно модифікованим фактором ризику ССЗ серед цієї категорії пацієнтів. І навпаки, ССЗ і перевантаження об'ємом, можуть створювати сприятливі умови для розвитку інфекції [6].

СС та інфекційна смертність пов'язані з хронічним запаленням, обумовленим порушенням вродженого і адаптивного імунітету на тлі тривалої уремії і самої процедури гемодіалізу. На думку багатьох дослідників потребує подальшого вивчення роль імунної системи у посиленні та взаємозв'язку ССЗ та інфекційної коморбідності [9,10]. Разом з тим, експерти констатують необхідність проведення широкомасштабних поглиблених досліджень, спрямованих на зниження рівня смертності серед зазначених контингентів хворих, більш досконалого вивчення її структу-

ри з урахуванням зв'язку з перенесеними захворюваннями [8].

У зв'язку з цим вивчення структури смертності хворих, які отримують ЗНТ методом програмного ГД залишається актуальним та є підґрунтям для розробки заходів та рекомендацій, спрямованих на збільшення тривалості життя хворих.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: метою дослідження було вивчення структури смертності хворих, які отримують лікування ЗНТ з урахуванням демографічних і гендерних показників, тривалості лікування ГД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами проведено 5-ти річний (2007 - 2011 роки) ретроспективний аналіз структури смертності серед ГД пацієнтів, які отримували лікування ЗНТ у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д). Серед пацієнтів центру всі роки спостереження переважали особи чоловічої статі. Аналізу піддавались всі випадки смерті хворих на ХХН ВД ст..

Сумарно в центрі протягом 5-ти років померло 137 пацієнтів (чоловіків - $55,47 \pm 5,7\%$, жінок - $44,53 \pm 6,4\%$).

За типом ураження нирок серед померлих переважали хворі на гломерулярні недіабетогенні - 69 осіб, негломерулярні та діабетичні - 39 та 29, відповідно.

Питома вага померлих за типом ураження подано на рис. 1.



Рис.1. Характеристика пацієнтів за типом ураження нирок.

Середній вік пацієнтів склав $50,53 \pm 1,16$ роки. З загального числа померлих жінок було 61, середній вік яких склав $49,54 \pm 1,96$ та чоловіків - 76, середній вік - $51,32 \pm 1,4$.

Розподіл померлих за віком був наступним: до 29 років (молодий вік) - 13 осіб (9,5%), у зрілому віці (30 - 44 роки) - 29 (21,17%), середньому (45 - 59 років) - 55 (40,15%) хворих та понад 60 років (похилий) - 40 (29,2%) пацієнтів.

Питома вага померлих (смертність) розраховувалася від загальної кількості пацієнтів, які отримували лікування ГД протягом кожного року.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. При цьому використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 6,0.

РЕЗУЛЬТАТИ. Структура випадків вивчена у загальній групі померлих хворих за 2007-2011 рр.. Серед причин переважали серцево-судинні ускладнення, що стали фатальними для 89 хворих (рис. 2).

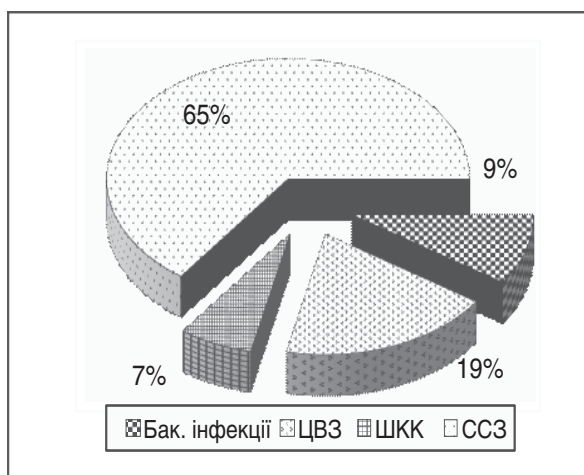


Рис. 2. П'ятирічна структура причин смерті ГД пацієнтів

Другими за частотою були цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), що стали причиною смерті 26 пацієнтів. Від інфекційних ускладнень померли 13 осіб та 9 хворих - від шлунково-кишкової кровотечі (ШКК).

Дані про річну смертність хворих, які перебували на лікуванні ПГД у 2007-2011 роках, представлені у табл.1.

Як демонструють дані таблиці 1, з різним темпом інтенсивності по роках, починаючи з 2009 року відмічається тенденція до зниження загальної смертності. Протягом років, що підлягали вивченню, серцево-судинні ускладнення вірогідно займали перше місце. Разом з цим, з 2008 року констатована стабілізація питомої ваги фатальних наслідків від ССЗ, а у 2011 році - суттєве зниження показника. Аналіз даних таблиці наочно демонструє позитивну динаміку показника в цілому за п'ять років: а саме його зниження з $72,7 \pm 7,75\%$ у 2007 році до $56,0 \pm 9,9\%$ - у 2011, проте $p > 0,05$.

П'ятирічний темп зниження показника смертності внаслідок серцево-судинних ускладнень склав 23 %. Друге місце стабільно належало

ЦВЗ. Інфекційна смертність посідала третє - четверте місце та конкурувала з хворобами шлунково-кишкового тракту.

Таблиця 1

Структура смертності хворих, які отримували ГД у період з 2007 по 2011 р.р.

Рік	Кількість хворих на ГД (n)	Всього померло хворих		у тому числі внаслідок причин:			
				ССЗ	ЦВЗ	Інфекції	ШКК
		n	%	%	%	%	%
2007	234	33	14.1	72.7	12.1	9.09	6.1
2008	206	31	15.05	64.5	19.35	6.45	9.7
2009	211	28	13.27	64.3	17.9	14.3	3.6
2010	229	20	8.73	65.0	20.0	10.0	5.0
2011	209	25	11.96	56.0	28.0	8.0	8.0

Аналіз загальної смертності в залежності від статі не дозволив встановити гендерних відмінностей. Дані причин смерті в залежності від статі надані на рис 3.

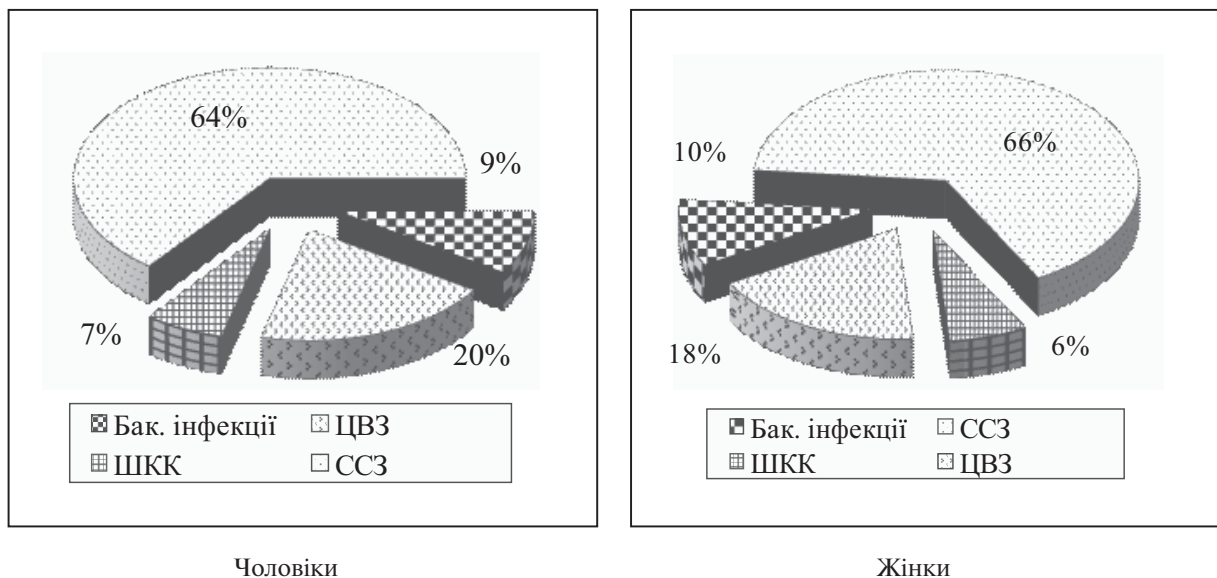


Рис. 3. П'ятирічна структура причин смерті ГД пацієнтів в залежності від статі

Аналіз впливу віку на загальну смертність та її структуру дозволив встановити, що найбільша питома вага випадків (40,15%) мала місце у хворих на ХХН ВД ст. у середньому віці. Серед 55 померлих осіб цієї вікової групи вірогідно більше було чоловіків ніж жінок ($60 \pm 6,6$ % та $40,0 \pm 6,6$ %, відповідно; $p < 0,05$). Перш за все це стосувалося померлих від ССЗ, де вірогідно домінували чоловіки ($66,67 \pm 7,85$ проти $33,33 \pm 7,85$, $p < 0,05$). Дані, щодо структури смертності в залежності від віку та статі надані в табл. 2.

Як видно з даних таблиці, встановлено, що серед осіб молодого віку питома вага жінок, по-

мерлих від ССЗ та ЦВЗ вірогідно вища, ніж чоловіків порівнюваних вікових груп. У зрілому віці смертність від ССЗ також була значна вища серед жінок. Разом з тим питома вага фатальних епізодів від ЦВЗ у цій віковій когорті є вірогідно вищою серед чоловіків. Серед осіб похилого віку частка чоловіків, які померли від серцево-судинних захворювань, була вірогідна вища ніж жінок ($61,90 \pm 10,60$ та $38,10 \pm 10,60$, відповідно; $p < 0,05$).

Вивчення показника в залежності від тривалості лікування ГД дозволило підтвердити наявні дані, щодо високої смертності пацієнтів у по-

чатковому періоді лікування (період введення). Серед 137 фатальних випадків, 40 (29,2±3,9%) відбулися в перші 90 днів лікування ГД. Аналіз в залежності від тривалості лікування ГД (таблиця 3) встановив, що смертність серед чоловіків у період введення вірогідно перевищує аналогічний показник серед жінок. В структурі загальної

смертності за 5 років серед 40 випадків доля осіб чоловічої статі склала 72,50±7,0, жіночої статі – 27,50±7,0 (p < 0,05). Вірогідна значна перевага чоловіків серед померлих на початку ЗНТ констатована впродовж усіх років, що підлягали вивченню.

Таблиця 2

Структура смертності хворих, які отримували ГД у період з 2007 по 2011 р.р. в залежності від віку та статі

Вік (роки)	Причини смерті											
	ССЗ		ЦВЗ		Інфекції		ЖКК					
	п	% ± м	п	% ± м	п	% ± м	п	% ± м				
		Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	
< 30	11	36,36±14,5*	63,64±14,5*	1	-	100,00*	1	100,00*	-	-	-	-
30 – 44	21	38,10±10,6*	61,90±10,6*	5	80,00±17,9*	20,00±17,9*		-	-	3	100,00	-
45 – 59	36	66,67±7,9*	33,33±7,9*	12	58,33±14,2	41,67±14,2	5	40,00±21,9	60,00±21,9	2	50,00±25,0	50,00±25,0
≥ 60	21	61,90±10,6*	38,10±10,6*	8	50,00±17,7	50,00±17,7	7	57,14±18,7	42,86±18,7	4	25,00±21,6*	75,00±21,6*

Примітка: * - вірогідні відмінності між пацієнтами чоловічої та жіночої статі вікових груп (p<0,05);

Таблиця 3

Структура померлих хворих за тривалістю лікування ГД

Роки	Тривалість лікування (місяці)	Всього померло хворих		Чоловіки		Жінки	
		п	%	п	%	п	%
2007-2011		137	100,00	76	55,47±4,2	61	44,53±4,2
	≤3	40	29,20	29	72,50±7,0*	11	27,50±7,0*
	4 - <12	27	19,71	11	40,74±9,4	16	59,26±9,4
	12 - 35	33	24,09	16	48,48±8,7	17	51,52±8,7
	36 - 59	7	5,11	4	57,14±18,7	3	42,86±18,7
	60≤	30	21,90	16	53,33±9,1	14	46,67±9,1
2007		33		18	54,55±8,7	15	45,45±8,7
	≤3	11	33,33	8	72,73±13,4*	3	27,27±13,4*
	4 - <12	4	12,12			4	100,00
	12 - 35	8	24,24	6	75,00±15,3	2	25,00±15,3
	36 - 59	1	3,03			1	100,00
	60≤	9	27,27	4	44,44±16,5	5	55,56±16,5
2008		31		16	51,61±8,9	15	48,39±8,9
	≤3	9	29,03	6	66,67±15,7*	3	33,33±15,7*
	4 - <12	6	19,35	3	50,00±20,4	3	50,00±20,4
	12 - 35	8	25,81	1	12,50±11,7	7	87,50±11,7
	36 - 59	1	3,23	1	100,00		
	60≤	7	22,58	5	71,43±17,1	2	28,57±17,1

Продовження табл. 3

Роки	Тривалість лікування (місяці)	Всього померло хворих		Чоловіки		Жінки	
		n	%	n		n	
2009		28		15	53,57±9,4	13	46,43±9,4
	≤3	7	25,00	5	71,43±17,1*	2	28,57±17,1*
	4 - <12	8	28,57	3	37,50±17,1	5	62,50±17,1
	12 - 35	4	14,29	2	50,00±25,0	2	50,00±25,0
	36 - 59	3	10,71	2	66,67±27,2	1	33,33±27,2
	60≤	6	21,43	3	50,00±20,4	3	50,00±20,4
2010		20		11	55,00±11,1	9	45,00±11,1
	≤3	7	35,00	5	71,43±17,1*	2	28,57±17,1*
	4 - <12	2	10,00			2	100,00
	12 - 35	6	30,00	4	66,67±19,2	2	33,33±19,2
	36 - 59	1	5,00			1	100,00
	60≤	4	20,00	2	50,00±25,0	2	50,00±25,0
2011		25		16	64,00±9,6	9	36,00±9,6
	≤3	6	24,00	5	83,33±15,2*	1	16,67±15,2*
	4 - <12	7	28,00	5	71,43±17,1	2	28,57±17,1
	12 - 35	7	28,00	3	42,86	4	57,14
	36 - 59	1	4,00	1	100,00		
	60≤	4	16,00	2	50,00±25,0	2	50,00±25,0

Примітка: * - вірогідні відмінності між пацієнтами чоловічої та жіночої статі ($p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ. Для прийняття управлінських рішень в області поліпшення надання допомоги пацієнтам з ХХН ВД ст., які перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом актуальним завданням є визначення класів захворювань, що надають найбільший вплив на загальні показники смертності. Аналіз структури за причинами дозволяє зробити висновок про те, на боротьбу з якими захворюваннями необхідно спрямувати основні зусилля для зниження рівня смертності, тим самим визначити пріоритетні напрями досліджень у практичній нефрології, а також стверджувати про ефективність заходів по боротьбі з тими чи іншими захворюваннями.

Висока серцево-судинна смертність в усьому світі є основною причиною скорочення тривалості життя пацієнтів з ХХН ВД ст., які отримують лікування гемодіалізом. Причиною понад 43% фатальних наслідків серед ГД пацієнтів США є серцево-судинні ускладнення. Серед діалітичних пацієнтів Російської Федерації кардіоваскулярні події обумовлюють біля 50% смертей. В структурі причин смертності в гемодіалітичній популяції України у 2011 році ССЗ становили 72,0% [3,1,5]. Отримані нами дані свідчать, що питома вага ССЗ в структурі смертності ГД пацієнтів КМНПЦН та Д, всі роки що підлягали вивченню, не перевищувала середній показник по Україні та має виражену тенденцію до зниження.

Другою за частотою причиною смертності ГД пацієнтів у переважній більшості країн світу є інфекційні ускладнення. Питома вага інфекційних ускладнень, більшість з яких представлені ураженням судинного доступу і респіраторних шляхів, досягають 15% - 25% [6,7,8]. Слід зазначити, що в Україні інфекційні ускладнення не є однією з провідних причин смерті [1]. Отримані нами дані відбивають тенденції, притаманні країні в цілому. Інфекційні захворювання, як причина смерті, серед пацієнтів центру посідають третє-четверте місце. На нашу думку простежена закономірність пов'язана з відмінностями нозологічної та вікової структури гемодіалітичної популяції України та низькою частотою використання тимчасового судинного доступу.

Необхідно зазначити, що як і по Україні, цереброваскулярні ускладнення в структурі смертельних подій серед пацієнтів центра, посідають друге місце. Разом з тим необхідно наголосити, що відповідно до даних USRDS, ЦВЗ займають шосте місце серед причин смерті пацієнтів, які отримують лікування ГД [5].

Метою більшості досліджень останнього десятиріччя, проведених серед ГД популяцій країн світу було визначення факторів ССЗ та методів їх корекції. Проте результати цих досліджень не змогли довести позитивний ефект заходів, спрямованих на зниження фатальних серцево-судинних подій, хоча аналогічні заходи сприяли

позитивному впливу на аналогічний показник в загальній популяції.

Саме тому систематичний аналіз епідеміологічних даних є підґрунтям для визначення першочергових клінічних завдань та груп ризику найбільш поширених важких коморбідних станів. На підставі отриманих даних ми вважаємо за доцільне віднести до груп ризику серйозних серцево-судинних ускладнень серед пацієнтів з ХХН ВД ст., які отримують лікування ГД, жінок молодого та зрілого віку, чоловіків – середнього й похилого.

ВИСНОВКИ. Таким чином, результати п'ятирічного аналізу показників та структури смертності дозволив встановити ряд тенденцій.

Зокрема, результати аналізу підтвердили наявні дані щодо основних причин смерті ГД пацієнтів. В структурі причин смертності ГД пацієнтів КМНПЦН та Д протягом 2007 -2011 років превалюють ССЗ, ЦВЗ стабільно належить друге місце.

Констатовано, що на фоні тенденції до зниження показника загальної смертності, темп зниження показника від ССЗ з 2007 по 2011 роки склав 23%. В структурі причин смертності ССЗ становили 56,0 % у 2011 році проти 72,7% у 2007.

Найбільша питома вага випадків смерті констатована серед ГД пацієнтів середнього віку - 40,15%, вірогідно більшим цей показник був для осіб чоловічої статі ($60 \pm 6,6\%$, $p < 0,05$).

Питома вага жінок, померлих від ССЗ вірогідно вища серед осіб молодого та зрілого віку, чоловіків – середнього та похилого ($p < 0,05$).

Майже 30 % фатальних подій було зафіксовано в перші 90 днів лікування гемодіалізом, частка осіб чоловічої статі померлих у періоді введення склала $72,5 \pm 7,0$, жіночої - $27,5 \pm 7,0$ ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2011 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2012. – 89с.

2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. – №11(3). – С.194-195.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2008. – №10. – С. 35-43.
4. USRDS 1999 annual data report. Causes of death / The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // Am. J Kidney Dis. – 1999. – Vol. 34 [Suppl 1]. – P. 87-94;
5. United States Renal Data System 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States / The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // Am. J Kidney Dis. – 2010. – Vol. 56 [Suppl 6]. – P. 83 – 94.
6. Ishani A. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS wave 2 study. // A. Ishani [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68. – P. 311-318.
7. Jager D.J. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. / D. J. Jager [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 1782-1789.
8. Jager K. J. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? / K J. Jager [et al.] //– Kidney Int Sup. – 2011. – № 1. – P. 21-23.
9. Kato S. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. / S. Kato [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – №3. – P.1526-1533.
10. Kaysen G.A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. / G.A. Kaysen // J Am Soc Nephrol. – 2001. – №12. – P.1549-1557.

Надійшла до редакції 12.02.2013

Прийнята до друку 18.02.2013

© Крутиков Е.С., Полищук Т.Ф., Польская Л.В., Шахназаров А.А., 2013

УДК: 616.63-008.6-08+616.155.1

КРУТИКОВ Е.С., ПОЛИЩУК Т.Ф., ПОЛЬСКАЯ Л.В., ШАХНАЗАРОВ А.А.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ ХБП V СТАДИИ С АНЕМИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

KRUTIKOV E.S., POLISHCHUK T.F., POLSKAYA L.V., SHAKHNAZAROV A.A.

OXIDATIVE STRESS IN THE PATIENTS WITH CKD V STAGE AND ANEMIA WHO RECEIVE REPLACEMENT HEMODIALYSIS THERAPYГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь
SI "Crimea State Medical University behalf of S.I. Georgievsky", Simferopol**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, анемія, оксидативний стрес.**Key words:** chronic kidney disease, dialysis, anemia, oxidative stress.**Резюме.** Оксидативний стрес є складовою частиною патогенезу багатьох ускладнень, що розвиваються у хворих ХХН V стадії, які знаходяться на замісній терапії гемодіалізом. Синдром анемії - найбільш поширене ускладнення даної популяції хворих.**Мета.** Метою цього дослідження було вивчення показників оксидативного стресу у хворих ХХН V стадії і анемією, які перебувають на замісній терапії гемодіалізом.**Матеріали і методи.** Вивчені лабораторні показники 42 хворих з ХХН V стадії, пролонгованої гемодіалізом. За допомогою біохімічних методів досліджено перекисне окислення ліпідів: вивчені дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), загальні кислоти і каталаза, ліпідний спектр мембран еритроцитів та їх осмотична резистентність.**Результати.** Виявлено, що у хворих ХХН, що знаходяться на замісній терапії гемодіалізом, анемічний синдром пов'язаний з високою активністю оксидативного стресу, який, в свою чергу, може обумовлювати підвищену руйнацію еритроцитів. Так у хворих концентрація ДК у крові становила $1,12 \pm 0,26$ од.опт. щільн./мг ліпідів ($p < 0,01$), а рівень МДА $0,35 \pm 0,05$ од.опт. щільн./мг ліпідів ($p < 0,01$). У свою чергу рівень каталази, як одного з ферментів антиоксидантної системи, у хворих також достовірно знижувався до $0,029 \pm 0,0019$ мМ/л*с ($p < 0,001$). При цьому достовірно знижувалася осмотична резистентність еритроцитів. Вміст МДА має зворотний кореляційний взаємозв'язок з рівнем гемоглобіну в крові, при коефіцієнті парної кореляції $r = -0,36$. Дослідження ліпідної структури мембрани еритроцитів хворих методом тонкошарової хроматографії показало достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня фосфоліпідів, моноліцеридів і вищих жирних кислот, і збільшення вмісту холестерину фракції.**Висновки.** У хворих ХХН, що знаходяться на замісній терапії гемодіалізом, анемічний синдром пов'язаний з високою активністю оксидативного стресу, оскільки має зворотний взаємозв'язок між рівнем гемоглобіну та вмістом МДА в крові. Внаслідок оксидативного стресу змінюється ліпідний склад мембран еритроцитів хворого, оскільки окремі фракції ліпідів є субстратом для окислювальних процесів. Порушення ліпідного спектра мембран еритроцитів хворих, що знаходяться на програмному гемодіалізі, можливо, є однією з причин гемолізу.**Summary.** The article presents research data of oxidative stress role in the pathogenesis of anemia in patients with CKD V stage, who receive hemodialysis replacement therapy.**Background.** Oxidative stress is a part of the pathogenesis of many complications in patients with CKD stage V on replacement therapy with hemodialysis. Anemia syndrome is the most frequent complication of this patient's population.**Aim.** The aim of this study was to study indicators of oxidative stress in patients with CKD stage V and anemia on replacement therapy with hemodialysis.**Materials and methods.** We studied laboratory parameters in 42 hemodialysis patients with CKD V stage. Biochemical methods are used for investigation of lipid peroxidation processes: studied diene conjugates (DC), malondialdehyde (MDA), total lipids and catalase, lipid's structure of erythrocytes membranes and their osmotic resistance.**Results.** We found that in dialysis patients anemic syndrome was associated with high activity of oxidative stress. Also increased destruction of red blood cells depends from high activity of oxidative stress. In the blood of the patients concentration of DC was $1,12 \pm 0,26$ opt.den. units/ mg of lipids ($p < 0,01$), and MDA level $0,35 \pm 0,05$ opt.den. units/ mg of lipids ($p < 0,01$). Levels of catalase,Крутиков Евгений Сергеевич
nephrostar@yandex.ru

decreased to $0,029 \pm 0,0019$ mm/l*sec ($p < 0,001$). Also osmotic resistance of erythrocytes significantly decreased. MDA has inverse correlation relationship with hemoglobin in the blood, with a correlation coefficient $r = -0,36$. Investigation of erythrocyte membrane lipid structure of patients by TLC showed a significant decrease of phospholipids and monoglycerides of higher fatty acids, and the increase of cholesterol fractions.

Conclusions. In patients with chronic kidney disease on dialysis replacement therapy anemic syndrome is associated with high activity of oxidative stress, as there is an inverse relationship between the level of hemoglobin and the content of MDA in blood. As a consequence of oxidative stress changes the lipid composition of erythrocyte membranes of the patient, because some fraction of lipids are substrates for oxidative processes. Impairment of lipid membranes of red blood cells of hemodialysis patients is one of the probably causes of anemia.

ВСТУПЛЕНИЕ. Оксидативный стресс является составной частью патогенеза многих заболеваний. Причиной возникновения окислительного стресса является увеличение продукции свободных радикалов и (или) снижение эффективности антиоксидантных систем организма [3, 7, 18]. Развитие хронической болезни почек также неразрывно связано с возникновением оксидативного стресса, поскольку именно он способствует быстрому прогрессированию основного заболевания, а также значительно ускоряет развитие осложнений [4, 10, 15]. Одним из частых осложнений у больных ХБП является анемия. Развиваясь на ранних стадиях заболевания почек и постепенно прогрессируя, анемия значительно ухудшает качество жизни и усугубляя жизненный прогноз [16]. Особенно выражен анемический синдром у больных с ХБП V стадией находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом.

Целью настоящего исследования явилась изучение показателей оксидативного стресса у больных ХБП V стадии и анемией, находящихся на заместительной терапии гемодиализом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Под наблюдением было 42 больных с ХБП V стадии, пролонгированной гемодиализом (ГД), находящиеся на лечении в отделении интенсивной нефрологии и диализа КРУ «КТМО Университетская клиника» г. Симферополя. Средний возраст больных составил $41,6 \pm 4,5$ лет. Все больные находились на бикарбонатном ГД 3 раза в неделю с длительностью сеанса 4-5 часов. Выраженность анемии у больных устанавливали согласно критериям EBP (2009 г.). Контрольная группа состояла из 35 практически здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту.

Во время исследования всем больным выполнялись стандартные методы диагностики, включающие общеклинические биохимические и инструментальные методы обследования. Дополнительно, для исследования патогенетических механизмов прогрессирования анемии у больных исследовались процессы перекисного окисления липидов. Изучалось количество общих липидов (ОЛ), первичных продуктов – диенового конъюгата (ДК) и содержание вторичных продуктов – малонового диальдегида (МДА), кроме того, исследовался уровень антиоксидантного фермента каталазы. Уровень ОЛ определяли по методу Дж.

Фолча. Содержание ДК определяли по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной, концентрацию МДА определяли тиобарбитуровым методом [2]. Определение активности каталазы проводили методом Королюка М.А. и соавт. (1989).

Методом тонкослойной хроматографии проводилось исследование состояния липидного спектра мембраны эритроцитов. Тонкослойную хроматографию липидов осуществляли на стеклянных пластинах, покрытых тонким слоем силикагеля производства фирмы «Мерк». Хроматографическое разделение липидных фракций осуществляли с использованием системы органических растворителей содержащих гексан, диэтиловый эфир – леяной уксусной кислоты в соотношении 73:25:2.

Определение осмотической резистентности эритроцитов проводилось унифицированным методом в модификации Л.И. Идельсона.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 5,0 и MedStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ. В ходе исследований было отмечено, что у больных с ХБП V стадии, получающих заместительную терапию ГД, анемия развивалась в 98,4% случаях. При этом у больных с ХБП V стадии в плазме крови в несколько раз происходит увеличение содержания ДК, МДА. Так если в контрольной группе концентрация ДК составляла $0,37 \pm 0,08$ ед.опт.пл./мг липидов, то у обследованных больных равнялась $1,12 \pm 0,26$ ед.опт.пл./мг липидов ($p < 0,01$). Уровень МДА в контроле составлял $0,11 \pm 0,03$ ед.опт.пл./мг липидов, а у диализных больных возрастал до $0,35 \pm 0,05$ ед.опт.пл./мг липидов ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что МДА сам по себе рассматривается некоторыми авторами в качестве возможного уремического токсина [13]. Также нами было выявлено, что содержание МДА имело обратную корреляционную взаимосвязь с уровнем гемоглобина в крови, при коэффициенте парной корреляции $r = -0,36$. Содержание ОЛ у больных ХБП V ст. наоборот снижалось и составляло $2,01 \pm 0,26$ мг/мл ($p < 0,01$) при уровне ОЛ в контроле $2,95 \pm 0,22$ мг/мл. Поскольку фракция ОЛ является субстратом для процессов перекисного окисления липидов, то их снижение на фоне высокой активности окислительного стресса, вероятно, является закономерностью. В свою очередь уровень каталазы, как

одного из ферментов антиоксидантной системы, с развитием уремии у больных также достоверно снижался до $0,029 \pm 0,0019$ мМ/л*с ($p < 0,001$). В контроле содержание каталазы в крови составляло $0,15 \pm 0,003$ мМ/л*с. Каталаза, играет важную роль в окислительном стрессе, поскольку участвует в разложении перекиси водорода [1]

При исследовании структуры мембраны эритроцитов больных методом тонкослойной хроматографии установлено достоверное снижение уровня фосфолипидов, моноглицеридов и высших жирных кислот, при этом увеличивается содержание холестерина фракции (таб. 1). Подобный состав липидов у больных с ХБП V стадии рассматривается как патологическое состояние мембраны эритроцитов, при котором она становится менее устойчивая к повреждающим факторам и разрушается. Известно, что окислительному стрессу подвержены фосфолипиды, моноглицериды и высшие жирные кислоты, но наиболее уязвимы в этом плане именно фосфолипиды, входящие в

состав клеточных мембран [8]. Подверженность мембран свободно-радикальному окислению связана с наличием двойных связей в остатках жирных кислот фосфолипидов, однородностью среды и высоким содержанием кислорода в липидном слое. Проникая в билипидный слой мембран, свободные радикалы инициируют цепные реакции автоокисления углеводов, в которые вовлекаются остатки жирных кислот фосфолипидов, в результате чего происходит их разрушение [5]. Механизм разрушения билипидного слоя заключается в образовании полярных групп (липопероксидов, кетонов, альдегидов) в гидрофобной области, что в итоге приводит к фрагментации фосфолипидов [6]. В цепные реакции автоокисления углеводов, протекающие в билипидном слое, также вовлекаются гидрофобные участки трансмембранных белков - Na^+/K^+ АТФа-зы и Ca^{2+} АТФа-зы, что приводит к нарушению их прочности [11].

Таблица 1

Липидный состав мембран эритроцитов у больных с ХБП V ст.

	Контроль (n=35)	ХБП V ст. (n=42)	p(t)
Фосфолипиды (%)	$10,36 \pm 0,71$	$4,11 \pm 0,54$	$p < 0,001$
Холестерин (%)	$4,85 \pm 0,28$	$15,48 \pm 0,47$	$p < 0,001$
Моноглицериды (%)	$7,23 \pm 0,34$	$6,29 \pm 0,15$	$p < 0,02$
Диглицериды (%)	$9,15 \pm 0,89$	$10,19 \pm 0,97$	$p > 0,05$
Триглицериды (%)	$8,24 \pm 0,19$	$8,06 \pm 0,18$	$p > 0,05$
Высшие жирные кислоты (%)	$15,7 \pm 0,89$	$6,51 \pm 0,74$	$p < 0,001$
Стериды (%)	$8,4 \pm 1,08$	$9,8 \pm 0,38$	$p > 0,05$
Неидентифицируемые липиды (%)	$36,07 \pm 3,22$	$39,56 \pm 2,43$	$p > 0,05$

Как доказательство вышесказанного нами было отмечено снижение осмотической резистентности эритроцитов у больных с ХБП V ст. (рис. 1). Если в контроле время полного разру-

шения эритроцитов, при помещении их в гипосмолярную среду составляло $32,7 \pm 1,4$ сек, то у больных с ХБП V стадии это время составляло $24,0 \pm 1,8$ сек ($p < 0,01$ по сравнению с контролем).

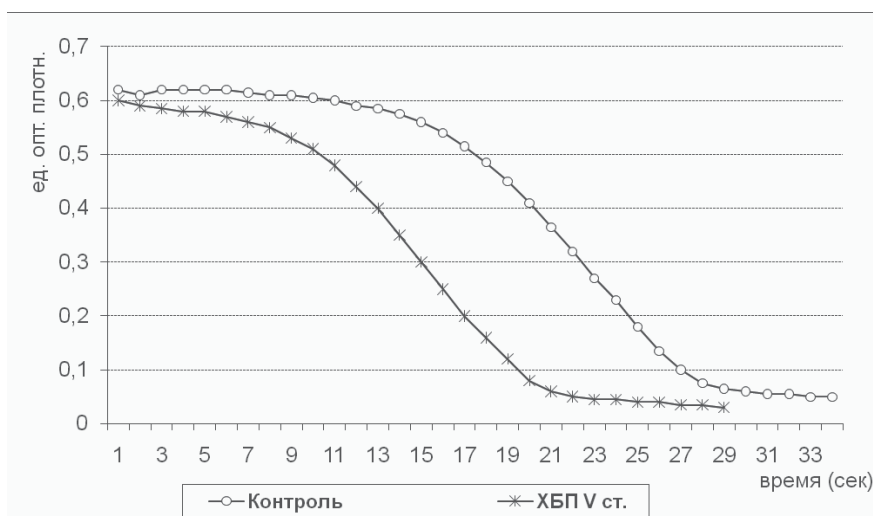


Рис. 1. Осмотическая резистентность эритроцитов у больных с ХБП V стадии.

В ходе исследования нами было отмечено, что сеанс программного ГД у больных приводит к снижению общего количества эритроцитов в среднем на $2,6 \pm 0,5$ %. По всей видимости, часть этих эритроцитов осталась в аппарате и магистралах (т.н. «аппаратные» кровопотери), а другая разрушилась во время сеанса. Гемолиз эритроцитов можно связать с активацией процессов перекисного окисления липидов во время сеанса ГД. Основной повреждающий эффект свободных радикалов заключается в разрушении мембран клеток и наибольшая их концентрация обнаруживается именно в эритроцитах. В свою очередь нами получены данные, указывающие на достоверную активацию оксидативного стресса в организме больных, после сеанса ГД. Так, если до сеанса содержание ДК в крови составляло $1,35 \pm 0,0018$ ед.опт.пл./мг липидов, то после проведения ГД этот показатель возрос до $1,41 \pm 0,0026$ ед.опт.пл./мг липидов ($p < 0,05$). Аналогично повысилось и содержание МДА с $0,32 \pm 0,02$ ед.опт.пл./мг липидов до $0,39 \pm 0,024$ ед.опт.пл./мг липидов ($p < 0,05$). При этом отмечалась тенденция к еще большему снижению ОЛ с $2,01 \pm 0,2$ мг/мл до $1,96 \pm 0,4$ мг/мл ($p > 0,05$) и достоверному снижению антиоксидантного фермента – каталазы до $0,018 \pm 0,002$ мМ/л*с ($p < 0,05$).

На наличие гемолиза эритроцитов у больных во время сеанса ГД указывают многие авторы [16]. Одни авторы выводят на первый план интоксикацию алюминием и воздействие на эритроциты различных токсических веществ [17]. Другие связывают деструкцию эритроцитов во время процедуры ГД с механическим контактом клеток крови с мембраной диализатора [9]. Уже давно установлено, что в результате контакта крови с мембраной диализатора происходит активация иммуно-компетентных клеток и высвобождение из них провоспалительных субстанций, а это в свою очередь тесно связано с оксидативным стрессом [12, 14]. На наш взгляд активация окислительных процессов в мембранах эритроцитов у больных после диализа именно и может быть вызвана усиленной генерацией свободных радикалов кислорода нейтрофилами и моноцитами периферической крови. Или может быть следствием недостаточной активности антиоксидантной системы.

Таким образом, высокая активность оксидативного стресса в организме больных с ХБП V ст., находящихся на лечении заместительной терапией гемодиализом имеет прямую взаимосвязь с анемическим синдромом. Причем на фоне оксидативного стресса у таких больных отмечается низкая активность антиоксидантной системы. Возможно, что оксидативный стресс приводит к несостоятельности липидного спектра мембран эритроцитов, поскольку некоторые фракции липидов (фосфолипиды, высшие жирные кислоты, моноглицериды) яв-

ляются субстратом для окислительных процессов. Развитие патологии мембраны эритроцитов ведет в свою очередь к тому, что они становятся плохо проницаемыми и не справляются со своей главной функцией: избирательно пропускать в клетку одни ионы и молекулы и задерживать другие. В следствие чего эритроциты становятся менее стойкими и быстро разрушаются, а у больного развивается и прогрессирует анемия. Сеанс гемодиализа приводит к еще большему нарастанию окислительных процессов в организме больных, при этом после процедуры снижается общее количество красных клеток крови.

ВЫВОДЫ.

У больных ХБП, находящихся на заместительной терапии гемодиализом анемический синдром связан с высокой активностью оксидативного стресса, поскольку имеется обратная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и содержанием малонового диальдегида в крови.

Вследствие оксидативного стресса изменяется липидный состав мембран эритроцитов больного, поскольку отдельные фракции липидов (фосфолипиды, высшие жирные кислоты, моноглицериды) являются субстратом для окислительных процессов.

Нарушение липидного спектра мембран эритроцитов больных, находящихся на программном гемодиализе, возможно, является одной из причин гемолиза

В процессе сеанса гемодиализа происходит активация оксидативного стресса в организме больных, в результате чего усиливается гемолиз эритроцитов и как следствие прогрессирование анемии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ганеева А.Т. Антиоксидантный статус крови у больных с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе / А.Т. Ганеева // Сборник трудов Международной нефрологической конференции «Белые ночи»: XI Ежегодного нефрологического семинара: СПб. – Россия, 2003, – С.42.
2. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей в плазме крови. / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело.- 1988.- №3.-С.34-37.
3. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.] – Новосибирск: АР-ТА, 2008. – 284 с.
4. Нагорная Н.В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик // Здоровье ребенка.- 2010.-№2(23). - С.31-35.
5. Саенко Ю.В. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. (Сообщение I. Патология оксидативного стресса) /

- Ю.В. Саенко., А.М. Шутов // Нефрология и диализ. – 2004. – Т.6. – №1. – С.47-53.
6. *Cakir-Atabek H.* Effects of different resistance training intensity on indices of oxidative stress / H. Cakir-Atabek, S. Demir, R. Pinarbassili [et al.] // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2010. № 9(24). – P.2491-2498.
 7. *Donate T.* Protein oxidative stress in dialysis patients / T. Donate, A. Herreros, E. Martinez [et al.] // Adv Perit Dial. – 2002. – №18. – P.15-17.
 8. *Hasdan G.* Endothelial dysfunction and hypertension in 5/6 nephrectomized rats are mediated by vascular superoxide / G. Hasdan, S. Benchetrit, G. Rashid [et al.] // Kidney Int. – 2002. – №61. – P.586-590.
 9. *Ibrahim Varan H, Belda Dursun, Evrim Dursun, et al* Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: Comparison of two dialysis membranes / H. Ibrahim Varan, B. Dursun, E. Dursun [et al.] // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2010. – V.3, №4. – P. 39 - 45
 10. *Krane V.* The metabolic burden of diabetes and dyslipidaemia in chronic kidney disease / V. Krane, C. Wanner // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – №17 (Suppl. 11) – P.23-27.
 11. *Martarelli D.* Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training / D. Martarelli, M. Verdenelli // Current Microbiology. – 2011. – №6(62). – P.1689-1696.
 12. *Morena M.* Oxidative stress in hemodialysis patients: Is NADPH oxidase complex the culprit? M. Morena, J. Cristol, L. Senécal [et al.] // Kidney International. – 2002. – V.61, №7. – P.109–S114.
 13. *Patterson Claire S.* Dynamic study of oxidative stress in renal dialysis patients based on breath ethane measured by optical spectroscopy / Claire S Patterson, Lesley C McMillan, Karen Stevenson [et al.] // J. Breath Res. – 2007. – V.1, №2. – P.1752-1755.
 14. *Schettler V.* Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes / V Schettler, E Wieland, H Methe [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – V.13, №10. – P. 2588-2593.
 15. *Shojaei, E.* Effect of moderate aerobic cycling on some systemic inflammatory markers in healthy active collegiate men / E. Shojaei, A. Farajoy // International Journal of General Medicine. – 2011. – №2.(24). – P.79-84.
 16. *Swarnalatha G.* Oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy and the role of N-acetylcysteine in preventing oxidative stress / G. Swarnalatha, R. Ram, P. Neela [et al.] // Saudi J Kidney Dis Transpl. – 2010 Sep;21(5). – P. 852-8.
 17. *Vaziri N.D.* Oxidative stress and dys-regulation of superoxide dismutase and NADPH dismutase in renal insufficiency / N.D.Vaziri, M. Dicus, N.D Ho [et al.] // Kidney Int. – 2003. – № 63. – P.179-185.
 18. *Walsh N.* Position Statement. Part One: Immune Function and Exercise / N. Walsh, M. Gleeson // Exercise Immunology Review. – 2011. – №17 – P.6-63.

Надійшла до редакції 11.12.2012

Прийнята до друку 19.02.2013

© Романенко О.А., Степанова Н.М., Руденко А.В., Кругліков В.Т.,
Лебідь Л.О., Колесник М.О., 2013

УДК: 616.61-002.3-055.2

**О.А. РОМАНЕНКО, Н.М. СТЕПАНОВА, А.В. РУДЕНКО,
В.Т. КРУГЛІКОВ, Л.О. ЛЕБІДЬ, М.О. КОЛЕСНИК**

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО СПЕКТРУ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

*O. ROMANENKO, N. STEPANOVA, A. RUDENKO, V. KRUGLIKOV, L. LEBID, M. KOLESNYK,
FEATURES OF THE MICROBIAL SPECTRUM UROGENITAL SYSTEM OF WOMEN
WITH RECURRENT PYELONEPHRITIS*

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine“, Kyiv

Ключові слова: рецидивуючий пієлонефрит, збудники, бактеріальне навантаження сечі, уретри, піхви, цервікального каналу.

Романенко Оксана Антонівна
oksromanenko@ukr.net

Key words: recurrent pyelonephritis, etiological agents, urinal's, urethral's, vaginal's and cervical canal's bacterial weight.

Резюме. Метою нашого дослідження було визначити особливості мікробного спектру сечостатевої системи жінок з рецидивуючим пієлонефритом.

Матеріал та методи. Нами проведено комплексне мікробіологічне обстеження різного біологічного матеріалу (сеча, мазки з піхви, зіскребки з уретри та цервікального каналу) 175 жінок з хронічним пієлонефритом, які були розподілені залежно від частоти рецидивів захворювання. І групу склали пацієнтки з рецидивуючим перебігом пієлонефриту ($n=98$), II - жінки з загостреннями до 2 разів на рік ($n=77$). Дослідження включало ідентифікацію бактеріальних збудників, молюкутів, хламідій та дріжджових грибів.

Результати дослідження. У жінок з рецидивуючим пієлонефритом достовірно переважала частота визначення *E. faecalis* у сечі ($p=0,03$), в уретрі ($p=0,05$) та мазках із піхви ($p=0,02$). 48 (49%) жінок I групи мали бактеріальну мікст-інфекцію, тоді як пацієнтки групи порівняння тільки у 25 (32,6%) випадків ($p=0,027$). Встановлено прямий асоціативний зв'язок між наявністю *S. epidermidis* в уретрі, цервікальному каналі і піхві та частотою рецидивів пієлонефриту ($\rho=0,2$, $p=0,009$; $\rho=0,23$, $p=0,004$ та $\rho=0,19$, $p=0,01$ відповідно); *E. faecalis* в уретрі ($\rho=0,19$, $p=0,02$); *Candida albicans* у піхві ($\rho=0,17$, $p=0,03$). 79,6% обстежених пацієнток інфіковані молюкутами, вірусами та хламідіями.

Висновки. Достовірно високий рівень бактеріального навантаження уретри та піхви жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту призводить до міграції збудників у сечовий міхур та сприяє формуванню рецидивів захворювання. Встановлені особливості мікробного спектру доводять необхідність обов'язкового мікробіологічного дослідження не тільки сечі, але й уретри, цервікального каналу та піхви.

Summary. The aim of our research was to identify the peculiarities of the microbial spectrum urogenital system of the women with recurrent pyelonephritis.

Materials and methods. We have conducted a comprehensive micro-biological examination different biological material (urine, vaginal swabs, scraping of urethral and cervical canal's) of 175 women with recurrent pyelonephritis. The patients were divided in accordance with frequency of recurrent. The microbial spectrum urogenital system of 98 women with recurrent pyelonephritis (group 1) was compared with 77 women with sporadic pyelonephritis (up to 2 times per year) (group 2). The research included the process of identification of bacterial agents, mollicutes, chlamydia as well as yeasts.

Results. In the women with recurrent pyelonephritis had the significant increase of frequency of identification of *E. faecalis* in urine ($p=0.03$), in urethral canal ($p=0.05$), and vaginal scraping ($p=0.02$). 48 women from 1st group had bacterial mix-infection. At the same time, the women from comparative group had only in 25 (32.6%) cases ($p=0.027$). The direct associative relationship was found between existence of *S. epidermidis* in urethral canal, in cervical canal, in vagina and the frequency of recurrent pyelonephritis ($\rho=0.2$, $p=0.009$; $\rho=0.23$, $p=0.004$ and $\rho=0.19$, $p=0.01$ respectively); *E. faecalis* in the urethral canal ($\rho=0.19$, $p=0.02$); *Candida albicans* in the vagina ($\rho=0.17$, $p=0.03$). 79.6% examined patients were infected by mollicutes, viruses and chlamydia.

Conclusions. Consistent high level of urethral's and vaginal's bacterial weight of the women with recurrent pyelonephritis leads to the migration of causative agents into bladder and to activates formation of recurrent of the disease. Identified peculiarities of microbial spectrum prove the necessity mandatory micro-biological research not only urine, but urethra, cervical canal, and vagina.

ВСТУП. Більш ніж у 25% жінок, які перенесли гостру інфекцію сечової системи (ІСС), розвивається рецидивуючий перебіг захворювання [2, 3, 10]. Під цим терміном розуміють наявність більше двох рецидивів ІСС впродовж півроку або більше трьох загострень протягом року [3, 10].

За даними різних літературних джерел, в етіологічній структурі гострої неускладненої ІСС домінує *E. coli* – 70-95%, частка інших уропатогенів є менш суттєвою: *S. saprophyticus* – 5-20%, *Proteus mirabilis* 1-2%, *Klebsiella pn.* 1-2%, *Enterococcus* 1-2%, *Pseudomonas* <1%, інші бактерії – <1% [5, 7-9]. У разі наявності ускладненої ІСС, етіологічний спектр значно змінюється: частота визначення *E. coli* знижується до 20-50% та зростає частота інших мікроорганізмів – *Proteus* до 10%, *Klebsiella pn.* до 17%, *Pseudomonas* до 20% та *Enterococcus* до 23% [6, 9, 10]. Останніми роками багато дослідників зазначають суттєве зменшення *E. coli* у разі хронізації запального процесу, навіть за наявності неускладненої ІСС [2, 5-7, 11]. Разом з цим, мікробний спектр рецидивуючої ІСС залишається не визначеним.

МЕТОЮ нашого дослідження було визначити особливості мікробного спектру сечостатевої системи жінок з рецидивуючим пієлонефритом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Нами проведено комплексне мікробіологічне обстеження 175 жінок з хронічним пієлонефритом віком від 18 до 64 років (у середньому $31,8 \pm 12,4$ років).

Критеріями включення пацієнток до дослідження були наявність клінічних ознак загострення пієлонефриту, ідентифікація бактеріального збудника при мікробіологічному дослідженні сечі та письмова інформаційна згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були цукровий діабет, вагітність, лактація, наявність обструкції сечової системи, супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, пухлини нирок та сечових шляхів та/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв.

Серед обстежених переважали пацієнтки з хронічним неускладненим пієлонефритом (ХНПН) – 102 (58,29%) проти 73 (41,71%) хво-

рих на хронічний ускладнений пієлонефрит (ХУПН), $p=0,04$.

Основними ускладнюючими факторами були: нефроптоз I-II ступеню – 46 (63,0%), дрібні конкременти (5-10мм) та/або солітарні кісти нирок – 6 (8,2%), аномалія розвитку нирки – 7 (9,6%), постменопаузальний період – 6 (8,2%), підвищення артеріального тиску – 2 (2,7%). 9 жінок (12,4%) мали поєднання двох ускладнюючих факторів, найчастіше артеріальну гіпертензію і постменопаузальний вік. Тривалість захворювання пацієнток коливалась від 1 до 29 років та у середньому становила $7,2 \pm 7,7$ років.

Для досягнення поставленої мети, обстежених жінок було розподілено на 2 групи залежно від кількості рецидивів: I – основну групу ($n=98$) склали жінки з рецидивуючим перебігом пієлонефриту (≥ 3 рецидивів протягом року), II – ($n=77$) пацієнтки без рецидивуючого перебігу захворювання (до 2 разів на рік). Середня кількість рецидивів протягом року у пацієнток основної групи становила $6,0 \pm 2,9$, тоді як у групі порівняння – $1,5 \pm 0,5$ рік ($p < 0,001$). Групи були ідентичними за віком хворих, ускладнюючими факторами та тривалістю захворювання. Так, ХУПН констатовано у 48 (48,9%) пацієнток I групи та у 28 (36,4%) жінок групи порівняння ($p=0,08$). Середній вік жінок I групи склав $32,9 \pm 12,8$ років, тоді як у II – $30,3 \pm 11,7$ років ($p=0,18$), тривалість захворювання в основній групі у середньому становила $6,4 \pm 5,9$ років, у групі порівняння – $5,7 \pm 5,4$ років ($p=0,42$).

Окрім загального клініко-лабораторного та фізикального обстеження всім пацієнткам проведено комплексне мікробіологічне дослідження, що включало бактеріологічні, мікологічні, мікоплазмалогічні, молекулярно-генетичні та серологічні дослідження. Дослідження виконувались у лабораторії мікробіології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ - 127 / 09, видане 30.04.2009 р. та чинне до 29.04.2013.

Матеріалом для досліджень були сеча, мазки з піхви, зіскрібки із слизових оболонок уретри та цервікального каналу, які отримували за допомогою ложки Фолькмана.

Для серологічних досліджень, що проводили з використанням імуоферментного аналізатору (ІФА), використовували сироватку периферичної крові.

Кількісне визначення бактерій та грибів проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – кров'яний агар та агар Сабуро за Родоманом. Ідентифікацію виявлених бактерій проводили за Bergey's. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали за методом стандартних дисків [1].

Молікути – *M.hominis* та *U.urealyticum* ідентифікували за допомогою тест-систем фірми "Biomerieux", визначаючи кількісне мікробне навантаження (згідно інструкції).

Специфічні нуклеотидні послідовності ДНК *Chlamydia trachomatis* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням праймерів та обладнання виробництва фірм "ДНК-технологія", "Біоком" та "Амплісенс" (Росія) згідно інструкції виробника.

Рівень специфічних Ig G до вірусу простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірусу (ЦМВ), *C.trachomatis*, *M.hominis* та *U.urealyticum* визначали в сироватках крові хворих за допомогою ІФА з використанням тест-систем виробництва "Вектор-Бест" (Росія), "Orgenics" (Ізраїль), DRG (США).

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Розраховували середні значення показників (M) та їх середні квадратичні відхилення (s). Для порівняння кількісних показників незалежних груп, у випадку нормального розподілу, використовували критерій Ст'юдента (t), достовірною вважали різницю за $p < 0,05$. Кореляційний зв'язок кількісних показників при їх нормальному розподілі визначали за методом Пірсона (r), у разі відсутності нормального розподілу показників кореляційний аналіз проводили за Спірменом (ρ) [4].

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз мікробного спектру сечі продемонстрував зростання частки грампозитивної флори в етіологічній структурі пієлонефриту. Так, за наявності рецидивуючого перебігу пієлонефриту *E. coli* ідентифікували у сечі 44 (44,9%) пацієнток, тоді як у хворих II групи – у 47 (61%) пацієнток ($p=0,02$). Частота визначення *E. faecalis* у сечі, навпаки, була вищою у хворих I групи – 41 (41,8%) проти 20 (26,0%) пацієнток без частого рецидивування ($p=0,03$) (табл. 1).

Таблиця 1

Видова належність збудників пієлонефриту, ідентифікованих у сечі жінок залежно від частоти рецидивування

№	Збудник	I група (n=98), %	II група (n=77), %	p
1.	<i>E. coli</i>	44,9	61,0	0,02
2.	<i>K. pneumoniae</i>	7,1	3,9	0,4
3.	<i>P. mirabilis</i>	2,0	5,2	0,3

Продовження табл. 1				
№	Збудник	I група (n=98), %	II група (n=77), %	p
4.	<i>Ent. aerogenes</i>	4,1	1,3**	0,2
5.	<i>Citr. coli</i>	3,1	2,6**	1,0
6.	<i>Alc. faecalis</i>	1,0**	0	-
8.	<i>E. faecalis</i>	41,8	26,0	0,03
9.	<i>S. epidermidis</i>	25,5	19,5	0,35
10.	<i>Str. pyogenes</i>	4,1**	2,6**	0,72
11.	<i>S. saprophyticus</i>	4,1	2,6	0,72
12.	<i>S. aureus</i>	3,1	5,2	0,49
13.	<i>Str. spp.</i>	1,0	1,3	1,0

Примітка: ** виділені тільки у асоціації

Загалом представники грампозитивної флори у різному біологічному матеріалі (у тому числі і в асоціації) констатовано у 78 (79,6%) жінок основної групи та у 44 (57,1%) пацієнок групи порівняння у (p=0,001).

Подальший аналіз результатів мікробіологічного дослідження сечі дозволив ідентифікувати як асоціації збудників коліморфної флори (мікст-інфекцію) так і виділення бактерій у монокультури. Слід зазначити, що 48 (49%) жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту мали

бактеріальну мікст-інфекцію, тоді як пацієнтки без частого рецидивування захворювання тільки у 25 (32,6%) випадків (p=0,027). Найчастіше ідентифікували асоціацію *E. coli* з *E. faecalis*, або з *S. epidermidis*, або з *Str. pyogenes* та з *K. pneumoniae*. Виділення бактеріальних збудників у монокультури, відповідно, переважало у обстежених групи порівняння – 52 (67,5%) проти 50 (51%) основної групи (p=0,029). Частоту визначення асоціації бактеріальних збудників у сечі продемонстровано на рис. 1.

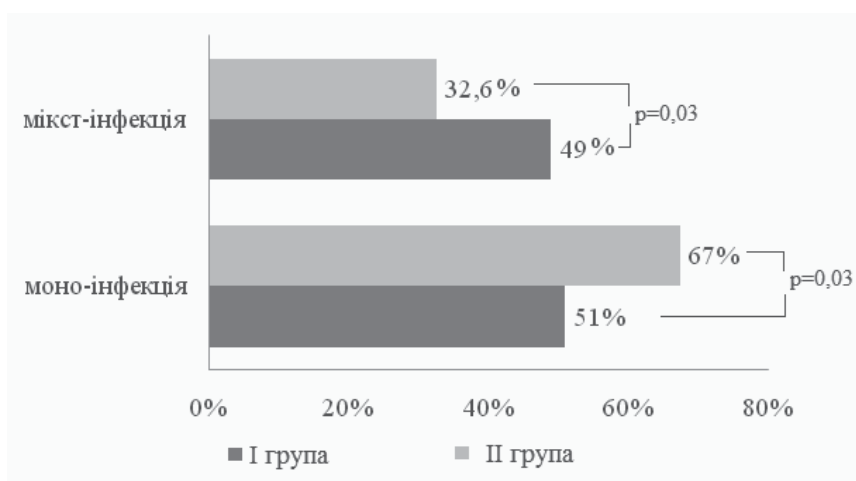


Рис. 1. Частота виділення мікроорганізмів з сечі обстежених жінок у монокультури та у асоціаціях залежно від частоти рецидивування.

Аналізуючи виявлення основних бактеріальних збудників сечі, слід зазначити, що *E. coli* у монокультури частіше ідентифіковано у пацієнок групи порівняння – 28 (36,4%), проти 15 (15,3%) жінок основної групи (p=0,002).

Частота визначення бактерій у зішкрябах з уретри, цервікального каналу та мазках з піхви була втричі меншою порівняно із дослідженням сечі. Інфікованість уретри бактеріями діагностовано у 56 (32%) обстежених хворих, піхви – у 53 (30,3%) пацієнок, найнижчим було бактеріальне навантаження цервікального каналу – 50 (28,6%) жінок. Слід зазначити, що ідентифіка-

ція бактеріальних збудників була достовірно частішою у жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту. Найбільш навантаженою мікроорганізмами була уретра, бактерії визначено у 40 (40,8%) жінок основної групи та у 20 (26,0%) хворих групи порівняння (p=0,04), у мазках із піхви цей показник склав 35 (35,7%) проти 18 (23,4%) відповідно (p=0,08), у зішкрябах з цервікального каналу – 34 (34,7%) та 16 (20,8%) відповідно (p=0,04). Частота визначення бактерій у різному біологічному матеріалі хворих на пієлонефрит залежно від кількості рецидивів наведена на рис. 2.

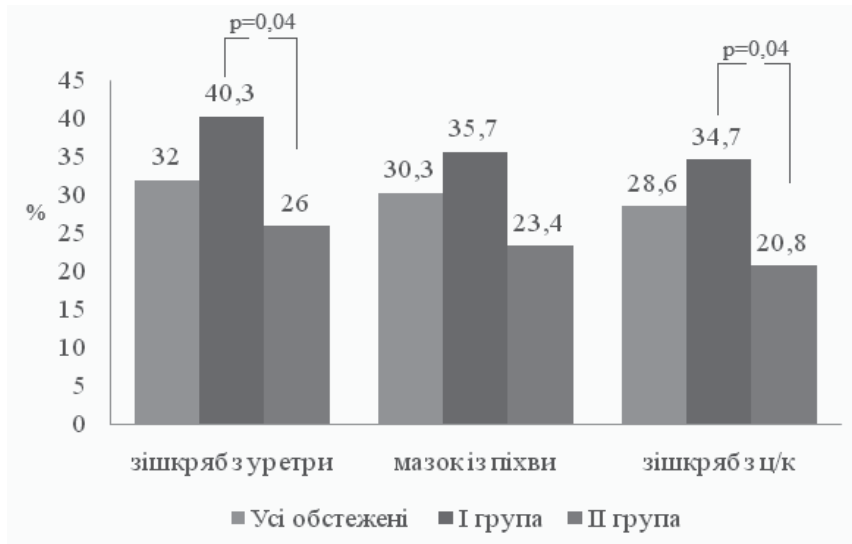


Рис. 2. Частота визначення бактерій у різному біологічному матеріалі хворих на пієлонефрит залежно від кількості рецидивів.

Результати культуральної ідентифікації мікроорганізмів у зішкрябках з уретри, цервікального каналу та мазках із піхви були ідентичними мікробному спектру сечі та свідчать про переважання грампозитивної флори – 83 (51,3%). Серед виділених штамів більшість складають *E. faecalis* – 41 (25%), *S. epidermidis* – 26 (15,8%), *Str. pyogenes* – 6 (3,9%), *S. saprophyticus* та *S. aureus* по 4 (2,7%), та *Str. spp.* – 2 (1,3%). Частка грамне-

гативних бактерій складала 79 (48,7%) випадків, серед них, *E. coli* – 61 (37,7%), *K. pneumoniae* – 6 (3,8%), *P. mirabilis* – 5 (2,6%), *Ent. aerogenes* – 4 (2,3%), *Citr. coli* – 2 (1,9%), *Alc. faecalis* – 1 (0,4%).

Порівняльний аналіз між групами визначив достовірне переважання *E. faecalis* в уретрі та мазках із піхви жінок з рецидивуючим пієлонефритом ($p=0,05$ та $p=0,02$ відповідно) (рис. 3).

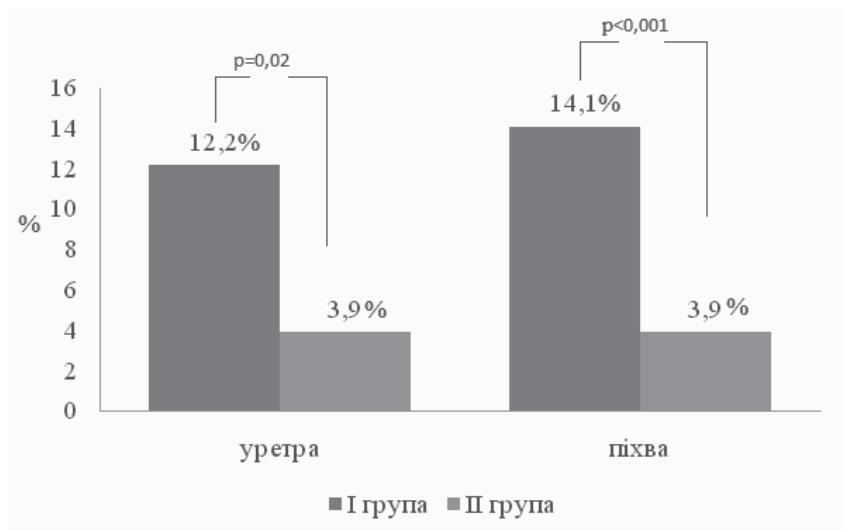


Рис. 3. Частота ідентифікації *E. faecalis* в уретрі та мазках із піхви хворих на пієлонефрит.

Дослідження мазків з піхви дозволило ідентифікувати *Candida albicans* у 7 (7,1%) жінок з рецидивуючим пієлонефритом, тоді як у пацієток без частого рецидивування у 3 (3,9%) ($p=0,37$), в зішкрябках з уретри дріжджові гриби виявили у 4 (4,1%) обстежених основної групи та у 3 (3,9%) жінок групи порівняння ($p=0,95$), у зішкрябках з цервікального каналу у 2 (2%) та 6 (7,8%) відповідно ($p=0,07$), у сечі *Candida albicans* ідентифікували лише у 2 (2%) пацієток основної групи.

Крім того, нами проведено аналіз взаємозв'язку між визначенням збудників у різному біологічному матеріалі та кількістю рецидивів. Встановлено прямий асоціативний зв'язок між інфікованістю бактеріями уретри і піхви та кількістю рецидивів ($p=0,18$, $p=0,01$ й $p=0,23$, $p=0,001$). Тобто, за інфікування уретри та піхви достовірно частіше відбувались рецидиви пієлонефриту.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз взаємозв'язку між кількістю рецидивів та видовою належністю збудників у різному біологічному матеріалі. Встановлено прямий асоціативний зв'язок між наявністю *S. epidermidis* в уретрі, цервікальному каналі і піхві та частотою рецидивів пієлонефриту ($\rho=0,2$, $p=0,009$; $\rho=0,23$, $p=0,004$ та $\rho=0,19$, $p=0,01$ відповідно); *E. faecalis* в уретрі

($\rho=0,19$, $p=0,02$); *Candida albicans* у піхві ($\rho=0,17$, $p=0,03$).

У переважній більшості обстежених пацієнток були визначені молекути, підвищенні титри імуноглобулінів G до певних вірусів та хламідії. Ізольована бактеріальна інфекція визначалась тільки у 21,4% обстежених основної групи та у 18,2% жінок групи порівняння ($p=0,58$) (рис. 4).



Рис. 4. Спектр мікроорганізмів, виділених із сечостатевої системи хворих на рецидивуючий пієлонефрит.

Асоціацію бактеріальної інфекції та молікютів було діагностовано у 20 (20,4%) жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту та у 14 (18,2%) обстежених II групи ($p=0,69$). Асоціація бактерій, молікютів та підвищених рівнів Ig G до ВПГ та ЦМВ діагностована у 23 (23,5%) жінок основної групи та 23 (29,9%) хворих групи порівняння ($p=0,34$). Поєднання бактеріальної інфекції сечі, уретри і піхви та вірусного навантаження визначалось у 27 (27,6%) хворих з рецидивуючим перебігом пієлонефриту, тоді як у жінок без частого рецидивування – у 23 (29,9%) ($p=0,74$). Асоціація бактеріальної інфекції та хламідій була незначною у всіх обстежених і склала 7,1% в основній групі та 3,8% у групі порівняння ($p=0,36$).

Звертає на себе увагу той факт, що майже половина обстежених жінок мають супутній сечостатевий уреоплазмоз. За рецидивуючого перебігу пієлонефриту *U. urealyticum* діагностована у 43 (43,8%), з них у асоціації з *M. hominis* – у 6 (6,1%) пацієнток, тоді як за відсутності частого рецидивування *U. urealyticum* визначено у 37 (48%) жінок, з них у асоціації з *M. hominis* – у 11 (14,3%) пацієнток ($p=0,34$).

ВИСНОВКИ. *E. coli* визначається у сечі лише 44,9% жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту та, на відміну від грампозитивних мікроорганізмів, не асоціюється з розвитком рецидивів захворювання.

У хворих на рецидивуючий пієлонефрит, порівняно з жінками без частого рецидивування, достовірно частіше визначається бактеріальна мікст-інфекція та інфікованість бактеріями уретри і піхви.

Наявність *E. faecalis* в уретрі, *S. epidermidis* в уретрі, цервікальному каналі і піхві та *Candida albicans* у піхві жінок з пієлонефритом достовірно збільшує частоту рецидивів захворювання.

У 78,6% пацієнток спостерігається асоціація класичних бактеріальних збудників з молікютами, вірусами та хламідіями.

Встановлені особливості мікробного спектру доводять необхідність обов'язкового мікробіологічного дослідження не тільки сечі, але й уретри, цервікального каналу та піхви жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту, адже попередити розвиток рецидиву можливо тільки за умов повної ерадикації збудників.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бургер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. – М.: Медицина, 1982. – 523 с.
2. Колесник М. О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М. Колесник, Н. Степанова, А. Руденко, В. Кругліков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. - № 3(15). – С. 16-29.

3. Колесник М. О. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. Колесник, Н. Степанова, В. Дріянська, А. Руденко, Н. Калініна, В. Кругліков, Л. Лебідь // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 3(31). – С. 34-45.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
5. Скляр Т. В. Состав микрофлоры и чувствительность к антибиотикам бактерий урогенитального тракта женщин / Т. В. Скляр, А. В. Крысенко, Е. А. Сирокваша, А. И. Винников // Мікробіол. журн. – 2007. – Т. 69, № 3. – С. 50-57.
6. Charles M. Kodner. Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management / Charles M. Kodner, Emily K. Thomas Gupton // Am. Fam. Physician. – 2010. – V. 15. – № 82(6). – P. 638-643.
7. Daniele Minardi. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options / Daniele Minardi, Gianluca d'Anzeo, Daniele Cantoro et all // Int. J. Gen. Med. – 2011. – V. 4. – P. 333-343.
8. Dennis J. Horvath. New paradigms of urinary tract infections: Implications for patient management / Dennis J. Horvath, Shareef M. Dabdoub, Birong Li, Brian A. VanderBrink and Sheryl S. Justice // Indian J. Urol. – 2012. – 28(2). – P. 154-158.
9. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 34, Suppl. 3. – P. 52-55.
10. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2012. – p. 109.
11. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory / M. Smyth, J. E. Moore, C. E. Goldsmith // Urol. Nurs. – 2006. – Vol. 26. – P. 198-203.
12. Wagenlehner F. M. An update on uncomplicated urinary tract infections in women / F. M. Wagenlehner, M. E. Florian, W. Weidner, Kurt G. Naber // Current Opinion in Urology. – 2009. – Vol. 19 – Issue 4 – P. 368-374.

Надійшла до редакції 21.11.2012

Прийнята до друку 06.02.2013

© Дудар І.О., Савчук В.М., Гончар Ю.І., Дріянська В.Є., Красюк Е.К., Хіль М.Ю., 2013

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. ДУДАР, В. М. САВЧУК, Ю. І. ГОНЧАР, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Е. К. КРАСЮК, М. Ю. ХІЛЬ
РІВНІ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ІЛ-4, ІЛ-10) У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ
ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АНЕМІЇ ТА ХАРАКТЕРУ
УРАЖЕННЯ НИРОК

I. DUDAR, V. SAVCHUK, I. GONCHAR, V. DRIYANSKA, E. KRASJUK, M. KHIL

LEVELS ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES (IL-4, IL-10) IN MAINTENCE HEMODIALYSIS PATIENTS
DEPENDING ON EXPRESSED ANAEMIA AND CHARACTER DEFEAT OF KIDNEY

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ
SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”, Kyiv

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, цитокіни, гемоглобін, хронічне запалення.

Key words: anemia, chronic kidney disease, cytokines, hemoglobin, chronic inflammation.

Резюме: Целью работы было изучить уровни противовоспалительных цитокинов у больных хронической болезнью почек, пролонгированной сеансами программного гемодиализа в зависимости от степени выраженности анемии.

Матеріали і методи: Нами обстежено 155 больны́х с анемией, которые лечатся программным гемодиализом (ПГД) (средний возраст 46,4±12,4). В зависимости от степени тяжести анемии пациенты были разделены на 4 группы: в I-ю (n=22) группу вошли больные, которые лечатся ПГД с уровнем гемоглобина выше 110 г/л, во II (n=66) группу – больные с уровнем гемоглобина 90-110 г/л, в III (n=44) группу – больные с уровнем гемоглобина 70-89 г/л, в IV (n=23) группу – с уровнем гемоглобина ниже 70 г/л.

Результаты: Исследованием установлено, что уровень интерлейкина (ИЛ) - 4 был достоверно повышенным (p<0,001) у пациентов которые лечатся ПГД в сравнении с контролем. Показатели ИЛ-4 имели достоверную разницу между группами пациентов и с контролем (p<0,05).

ИЛ-10 имел положительную корреляционную связь с уровнем Hb (r=0,2405; p=0,003), а ИЛ-4 имел обратную корреляционную связь с уровнем Hb (r=-0,4842; p<0,001).

Дудар Ирина Олексіївна
(044) 512-64-74

Средний уровень у больных сахарным диабетом, которые лечатся ПГД, в сравнении с больными с недиабетическими поражениями почек имели достоверно выше уровень ИЛ-4 $92 \pm 17,7$ против $48,3 \pm 28,1$ и контроля $0,18 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Выводы: У всех больных, которые лечатся ПГД повышен уровень противовоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-4 выше у больных с сахарным диабетом. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) коррелируют с тяжестью анемии.

Summary. *Aims: The purpose of the present study was to compare the levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease, prolonged sessions of hemodialysis, depending on the severity of anemia.*

Materials and methods: We investigated 155 patients with chronic kidney disease, prolonged sessions of hemodialysis and anemia (mean age 46.4 ± 12.4). Patients were divided into 4 groups depending on expressed of anemia: in the I-st ($n=22$) group – patients with the level of hemoglobin over 110 g/l , in the II ($n=66$) group hemoglobin $90 - 110 \text{ g/l}$, in the III ($n=44$) group hemoglobin $70-89 \text{ g/l}$, in the IV ($n=22$) group hemoglobin $< 70 \text{ g/l}$.

Results: We have defined that level of IL-4 was clinically significantly lower ($p < 0.001$) in patients, who have getting hemodialysis by comparison to control group. Levels of IL-4 had a significant differences between all of group of patients and controls ($p < 0.05$).

IL-10 had a positive correlation with the level of Hb ($r=0.2405$; $p=0.003$). IL-4 had a negative correlation with the level of Hb ($r=-0.4842$; $p < 0.001$).

The average level of IL-4 was significantly increased in diabetic patients compared with non-diabetic patients 92 ± 17.7 vs 48.3 ± 28.1 ($p < 0.05$).

Conclusions: All of studied patients have had an increased level of anti-inflammatory cytokines. Serum IL-4 was higher in patients with diabetes. The levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) have had a significant correlation with the severity of anemia.

ВСТУП. Анемія є одним з ускладнень хронічної хвороби нирок (ХХН), яке характеризується з одного боку прискореним руйнуванням еритроцитів зі зниженням гемоглобіну (Hb), гематокриту, сироваткового заліза, трансферину, концентрації трансферинових рецепторів (ТР), гіперферитинемією, а з іншого зменшеною продукцією еритропоетину (ЕПО), яка неспроможна нормалізувати кількість еритроцитів [2]. Анемія негативно впливає на пізнавальні функції, якість життя та серцеву функцію [5]. Відповідно до сучасних уявлень в основі цієї анемії лежить імунітопосередкований механізм, тобто її можна назвати анемією хронічного запалення (АХЗ) [1]. Відомо, що при АХЗ розвивається «функціональний» дефіцит заліза. Залізо стає малодоступним для еритропоезу при нормальному або підвищеному вмісті в організмі [3]. Цей механізм реалізується шляхом аутоімунної дисрегуляції: активовані Т-клітини і моноцити (М) продукують цитокини — інтерферон- γ (Т-клітини(ІФ- γ); фактор некрозу пухлини (ФНП)- α ; інтерлейкіни (ІЛ)-1, -6, -10 (моноцити-макрофаги). ІЛ-10 регулює експресію ТР на макрофагах (МФ), підвищує надходження через ці рецептори в М зв'язаного з трансфериним заліза та посилює печінковий синтез феритину (обидва механізми скорочують придатність заліза для гемопоезу) [1, 3]. Ця гіпотеза підтверджена при аналізі змін рівнів Hb у 329 хворих на ПГД, які отримували протизапальний цитокин - ІЛ-10: у пацієнтів з анемією, які отримували високі дози ІЛ-10, відмічали дозозалежне зростання феритину і розчинного ТР. Імовірно, гіперферитинемія також розвивалась в результаті прямого обмеження інтерлейкіном-10 переходу феритину в активовані М через спільність генів-репресорів, які регулюють білки заліза 5'

феритин mRNA [6]. Водночас ФНП- α , ІЛ-1,- 6 і -10 індукують експресію феритину і стимулюють зберігання і ретенцію заліза в МФ. До того ж продемонстровано in vitro, що прозапальні цитокини пригнічують еритропоез. У пацієнтів, які отримували низьку дозу ІЛ-10 (1 мг/кг) не виникало ніяких змін Hb порівняно з групою плацебо, але зі зростанням дози ІЛ-10 (≥ 4 мг/кг) відбувалось суттєве зниження Hb, тоді як при дозах ІЛ-10 (20 мг/кг) зниження Hb виникало вже на 1-ому тижні лікування цим цитокином [7]. Припускають, що ІЛ-10 може впливати на синтез прозапальних факторів, якщо він виробляється у великих кількостях. ІЛ-10 був попередньо визначений, як сповільнювач синтезу ІЛ-1, ТНФ- α . Але тільки небагато пацієнтів (менше 1/3) можуть виробляти ІЛ-10 у кількостях достатніх для компенсації уремічного запалення [4].

При зменшенні рівнів протизапальних цитокинів, які негативно впливають на ЕПО можливе покращення анемії. Майбутні стратегії орієнтуються на зменшення виробництва цитокинів Т-клітинами, які пригнічують еритропоез, що можливо відіграватиме головну роль у покращенні відповіді на ЕПО.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчити рівні протизапальних цитокинів (ІЛ-4 та ІЛ-10) у хворих на хронічну хворобу нирок, пролонговану сеансами програмного гемодіалізу, залежно від ступеню важкості анемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами обстежено 155 хворих з анемією, чоловічої ($n=75$) та жіночої статі ($n=80$), які лікуються ПГД, віком від 18 до 65 років (середній вік $46,4 \pm 12,4$). Триваліст лікування ПГД від 3 місяців до 17 років ($4,49 \pm 3,49$) середній рівень Hb $91,56 \pm 19,71$. За нозологією недиабетичні захворювання склада-

ли 91,6% (n=142), діабетичні захворювання 8,4% (n=13).

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були наявність анемії, лікування ПГД понад 3 місяці, відсутність активного гепатиту В, С, відсутність інфекційних ускладнень, Kt/V > 1,2; лікування ПГД 3 рази на тиждень не менше 4 год., судинний доступ - артеріовенозна фістула.

Критеріями виключення були: відмова хворого від участі у дослідженні, наявність рецидивуючих кровотеч, відсутність артеріовенозної фістули, надважка анемія (Hb менше 50г/л).

Усім хворим проводилось фізикальне, клінічне лабораторне обстеження (загальний аналіз крові), біохімічне (визначення загального білку, креатиніну, альбуміну, сечовини до та після ГД). Окрім того, визначали рівні цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10. Рівні цитокінів визначали за допомогою імуноферментного аналізатору Stat Fax 303 Plus, використовували тест-системи 'Diaclone' (Франція) і DRG (США).

Після обстеження пацієнти, які лікуються ПГД були розділені залежно від ступеня анемії на 4 групи: до I-ї (n=22) групи увійшли хворі з рівнем Hb понад 110г/л, до II-ї (n=66) групи – хворі з рівнем Hb 90–110 г/л, до III-ї (n=44) – хворі з рівнем Hb 70–89 г/л, до IV-ї (n=23) – з рівнем Hb менше 70 г/л. За нозологією розподілено групи хворих на діабетичні та недіабетичні захворюван-

ня: з цукровим діабетом обстежено 13 хворих, що складало 8,4%; решта хворих мали недіабетичні хвороби нирок. У I-ї групі 3 (13,6%) хворих на цукровий діабет, у II-ї групі – 4 (9,0%), у III-ї групі – 4 (9,0%), у IV-ї групі – 2 (8,7%) (p=0,73). Групи були ідентичними за віком, статтю, тривалістю лікування ПГД та нозологією.

Результати порівнювались з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 56 осіб (група контролю), що в результаті проведених клінічних досліджень визнані практично здоровими.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (M) та їх середньоквадратичні відхилення (m). Для порівняння 2-ох незалежних груп використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок кількісних показників визначали методом Пірсона (r) та за Спірменом (ρ), достовірною вважали різницю (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що підвищений рівень ІЛ-10 був у 56% пацієнтів, а ІЛ-4 у 92% хворих, які лікуються ПГД. Коливання вмісту ІЛ-10 становило 0-287 пг/мл, ІЛ-4 – від 0 до 107,9 пг/мл. Результати дослідження показників ІЛ-4 та ІЛ-10 подано у табл. 1.

Таблиця 1

Показники антизапальних цитокінів у пацієнтів, які лікуються ПГД порівняно з групою контролю

Показник	Здорові (n=56)	Хворі (n=155)
ІЛ-10 (пг/мл)	47,42 [5,9; 88,95]	29,0 [0; 235]
ІЛ-4 (пг/мл)	0,25 [0,18; 0,334]	21,3 [0; 59,4]*

Примітка: * p<0,01 достовірно значуща відмінність показників ІЛ-4 у порівнянні з нормою

З таблиці 1 видно, що середня концентрація ІЛ-10 у хворих, які лікуються ПГД достовірно не відрізнялась від контролю, тоді як рівень ІЛ-4 був достовірно підвищеним у порівнянні з контролем (p<0,01).

Також нами було оцінено рівні показників ІЛ-10 та ІЛ-4 в групах хворих в залежності від ступеню важкості анемії (табл. 2).

Таблиця 2

Показники антизапальних цитокінів у групах хворих залежно від ступеня важкості анемії

Показники	Медіана, Ме (10%; 90%)			
	I група (n=23)	II група (n=44)	III група (n=66)	IV група (n=22)
ІЛ-10 (пг/мл)	2 [0; 34]*	17 [0; 63]**	58 [0; 235]*, **, ***	203,0 [46; 281]*, **, ***
ІЛ-4 (пг/мл)	55,9 [50,1; 107,9]*	36,7 [17,8; 54,7]**	26,4 [0; 59,0] *	15,2 [0; 49,4] *, **

Примітка: * p<0,05 достовірно значуща відмінність показників між групами

** p<0,05 достовірно значуща відмінність показників між групами

*** p<0,05 достовірно значуща відмінність показників між групами

При аналізі показників ІЛ-10 виявлено: достовірно нижчі рівні в I групі порівняно з III та IV групами (2 [0; 34] проти 58 [0; 235], 203,0 [46;281] відповідно, $p<0,01$); достовірну різницю між II, III та IV групами (17 [0; 63] проти 58 [0; 235], 203,0 [46;281] відповідно, ($p<0,05$), достовірну різницю між III і IV групами (58 [0; 235] проти 203,0 [46;281], $p<0,01$).

Рівні ІЛ-4 були мали достовірну різницю між I та III ($p<0,01$), I та IV групами хворих ($p<0,005$), між II та IV ($p<0,05$), тобто найвищі показники ІЛ-4 були в групі з найнижчим рівнем Гб.

Наступним етапом нашої роботи було порівняння показників ІЛ-4, ІЛ-10 в групах хворих з діабетичними та недіабетичними захворюваннями. Результати дослідження показників подано в табл. 3.

Таблиця 3

Показники ІЛ-10 та ІЛ-4 в крові пацієнтів залежно від нозології захворювання

Показники	Медіана, Ме (10%; 90%)		
	Контроль (n=56)	Цукровий діабет (n=13)	Недіабетичні ураження нирок (n=142)
ІЛ-10 (пг/мл)	47,42 [5,9; 88,95]	55 [0; 287]	33 [0; 235]
ІЛ-4 (пг/мл)	0,25 [0,18; 0,334]*	49,40 [0; 107,9]*	16,75 [2,65; 55,85]*

Примітка: * $p<0,05$ достовірно значуща відмінність показників між групами

Рівень ІЛ-10 був недостовірно підвищеним у групі з діабетичними захворюваннями 55 [0; 287] проти групи з недіабетичними ураженнями нирок 33 [0; 235] та групи контролю 47,42 [5,9; 88,95]; а показники ІЛ-4 були достовірно вищі в групі з цукровим діабетом 49,40 [0; 107,9] проти групи з недіабетичними ураженнями нирок 16,75 [2,65; 55,85] ($p<0,005$) та контролю

0,25 [0,18; 0,334] ($p<0,001$).

Визначено, що ІЛ-10 мав позитивний кореляційний зв'язок з рівнем Нб ($r=0,2405$; $p=0,003$) (рис.1). Тобто, чим вищим був рівень Нб, тим вищим був рівень ІЛ-10. Крім того, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем Нб та ІЛ-4 ($r = -0,1995$; $p<0,01$) (рис. 2).

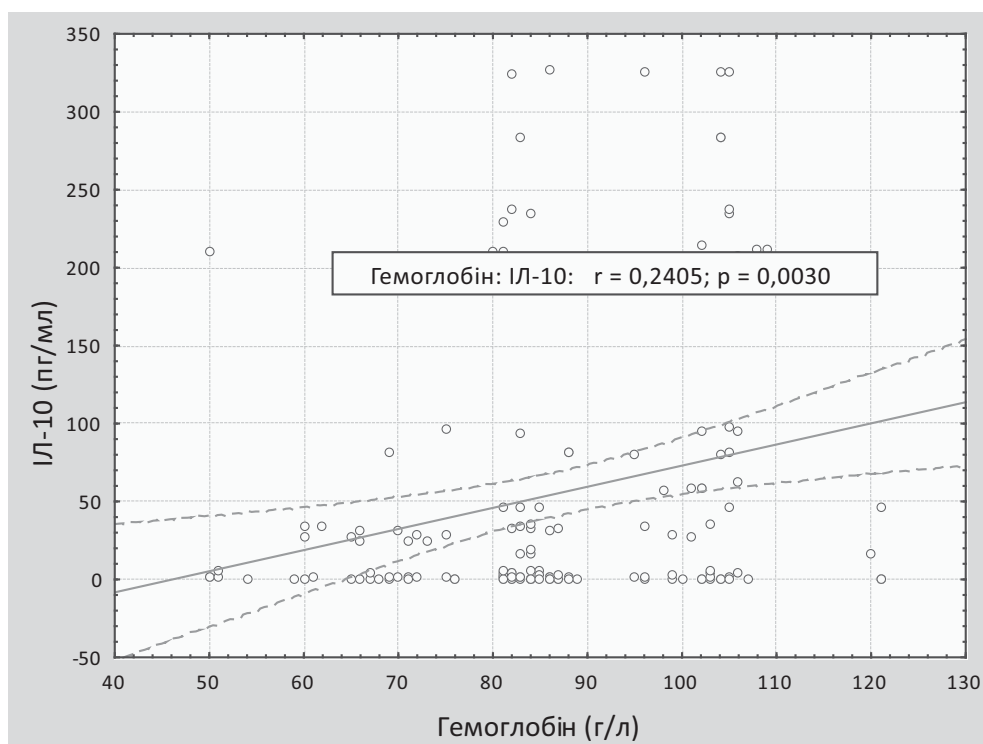


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнями Нб та ІЛ-10 у крові хворих, які лікуються ПГД.

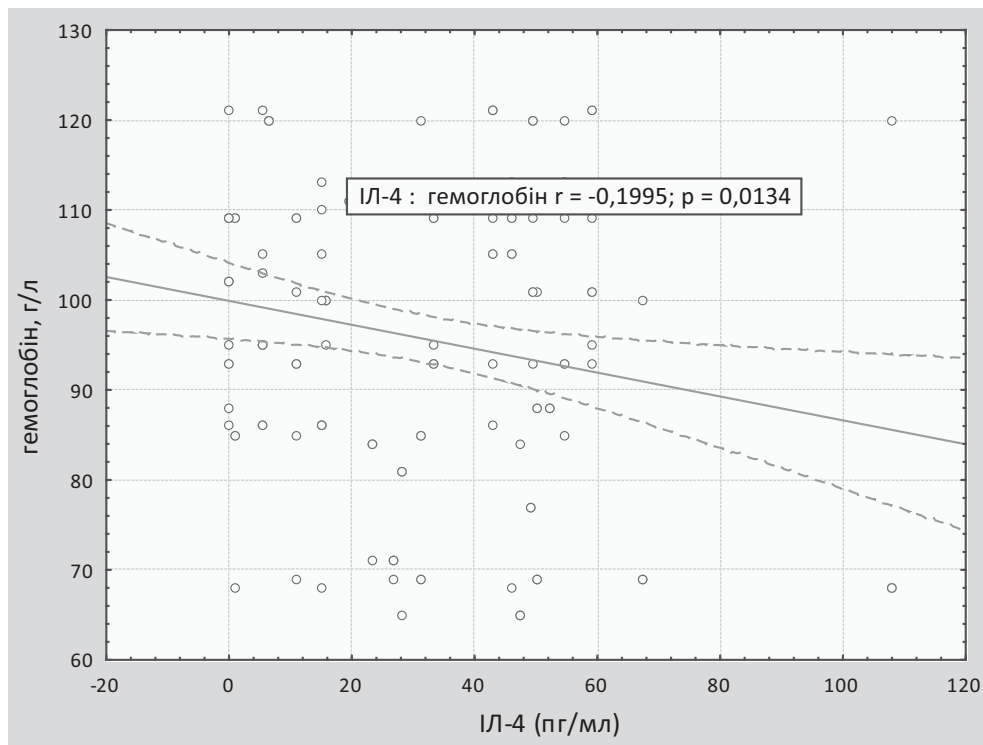


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнями Нб та ІЛ-4 у крові хворих, які лікуються ПГД.

Враховуючи припущення, що ІЛ-10, за умов його надмірної концентрації у крові, може сповільнювати синтез прозапальних ІЛ-1 β та ТНФ- α , нами було проаналізовано співвідношення ІЛ-10, ІЛ-4 з ТНФ- α та ІЛ-1 β залежно від концентрації Нб (табл. 4).

Таблиця 4

Показники співвідношення протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4) до прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β) в групах пацієнтів залежно від ступеня важкості анемії

Показник	I група (n=23)	II група (n=44)	III група (n=66)	IV група (n=22)
ІЛ-10/ ТНФ- α	0,12	0,25	1,00	2,66
ІЛ-10/ ІЛ-1 β	0,21	0,65	2,99	2,92
ІЛ-4/ ТНФ- α	0,59	0,39	0,33	0,22
ІЛ-4/ ІЛ-1 β	0,46	0,42	0,33	0,25

З таблиці 4 видно, що співвідношення ІЛ-10/ ТНФ- α та ІЛ-10/ ІЛ-1 β зростає $>1,0$ в III та IV групі, з вищими рівнями Гб, це може підтверджувати гіпотезу, що рівень ІЛ-10 зменшує прояви уремичного запалення знижуючи рівні

прозапальних цитокінів. Співвідношення ІЛ-4/ ТНФ- α та ІЛ-4/ ІЛ-1 β не залежить від рівня Нб. Проведено аналіз співвідношень у групах хворих з діабетичними та недіабетичними захворюваннями, дані представлені у табл. 5.

Таблиця 5

Показники співвідношення протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4) до прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β) у пацієнтів з цукровим діабетом та недіабетичними захворюваннями нирок

Показник	Цукровий діабет (n=13)	Недіабетичні ураження нирок (n=142)
ІЛ-10/ ТНФ- α	0,92	0,82
ІЛ-10/ ІЛ-1 β	1,55	0,80
ІЛ-4/ ТНФ- α	0,50	0,27
ІЛ-4/ ІЛ-1 β	0,84	0,26

З таблиці 5 видно, що в обох нозологічних групах переважає підвищення прозапальних цитокінів (ТНФ- α та ІЛ-1 β), що може свідчити на користь високої активності хронічного запалення у хворих з анемією, які лікуються ПГД. Серед хворих з цукровим діабетом у співвідношеннях ІЛ-10/ ІЛ-1 β переважає протизапальний цитокін ІЛ-10, що може вказувати на напруженість хронічного запалення.

ВИСНОВКИ. У хворих, які лікуються ПГД констатовано підвищення рівню ІЛ-4 ($p < 0,001$) порівняно з контролем.

Аналіз рівня ІЛ-10 у групах пацієнтів з різним ступенем анемії показав достовірне підвищення ІЛ-10 у групі хворих з рівнем $Hb \geq 110$ г/л порівняно з $Hb < 70$ г/л та 70-90 г/л ($p < 0,00001$), тоді як вміст ІЛ-4 були найвищим у пацієнтів з вираженою анемією Hb нижче 70 г/л.

Вивчення впливу характеру ураження нирок на рівні протизапальних цитокінів показало, що серед діабетичних захворювань показники ІЛ-4 вищі у порівнянні з недіабетичними захворюваннями ($p < 0,001$), що може свідчити про більш виражене хронічне запалення серед хворих на цукровий діабет, які лікуються ПГД.

Встановлено, що коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ТНФ- α та ІЛ-10/ІЛ-1 β сягає 1,0 у хворих з Hb 90-110 г/л та понад ≥ 110 г/л, тоді як ІЛ-4/ТНФ- α та ІЛ-4/ІЛ-1 β не залежить від рівня Hb .

Аналіз співвідношення ІЛ-10/ТНФ- α та ІЛ-10/ІЛ-1 β залежно від нозологічного ураження нирок показав, що серед хворих обох нозологічних груп переважають прозапальні цитокіни (ТНФ- α , ІЛ-1 β).

Встановлено, що ІЛ-10 мав слабкий позитивний кореляційний зв'язок з рівнем Hb , а ІЛ-4 мав помірний негативний кореляційний зв'язок з рівнем Hb . Отримані дані не співпадають з даними Tilg H at all. [5], однак можна припустити, що рівень ІЛ-10 підвищується відповідно рів-

ням ІЛ-1,-6, ТНФ- α , для ліквідації негативного впливу на еритропоез [4, 7].

Протизапальні цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-10, приймаючи участь у системних запальних реакціях, можливо, підтримують анемію у хворих, які лікуються ПГД.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Імовірність розвитку цитокін-медіованого анемічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит / В. Н. Коваленко та ін. // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 33-40.
2. Christopher W. Inflammation cytokines and chemokines in chronic kidney disease / W. Christopher // The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2009. – Vol. 20 (1). – P 320-325.
3. Girndt M. Influence of cytokine gene polymorphisms on erythropoietin dose requirements in chronic haemodialysis patients / M. Girndt Nephrol Dial Transplant. – 2007. – Vol. 22. – P. 3586-3592.
4. Girndt M. Interleukin-10 (IL-10): an update on its relevance for cardiovascular risk / M. Girndt, H. Koehler // Nephrol DiaTransplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 1976-1979.
5. Importance of Ferritin for Optimizing Anemia Therapy in Chronic Kidney Disease / Takeshi Nakanishi at all. // Am J Nephrol – 2010. – Vol. 32. – P. 439-446.
6. Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in Patients Exhibiting a Poor Response to Erythropoietin Therapy / Angela C. Cooper at all. // JASN – 2003. – Vol. 14 (7). – P. 1776-1784.
7. Role of IL-10 for Induction of Anemia During Inflammation / H. Tilg at all. // J Immunol. – 2002. – Vol. 169 (4) – P. 2204-2209.

Надійшла до редакції 01.02.2013

Прийнята до друку 19.02.2013

© Колесник М.О., Драннік Г.М., Дріянська В.Є., Петрина О.П., Величко М.Б., 2012

УДК: 616.61-002-036.12-085:615.357

М. О. КОЛЕСНИК, Г. М. ДРАННИК, В. Є. ДРІЯНСЬКА, О. П. ПЕТРИНА, М. Б. ВЕЛИЧКО
АСОЦІАЦІЇ ОСОБЛИВОСТЕЙ HLA-ФЕНОТИПУ ТА ЧУТЛИВІСТЮ ДО ЛІКУВАННЯ
КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

M. KOLESNYK, G. DRANNIK, V. DRIYANSKA, O. PETRINA, M. VELYCHKO

ASSOCIATIONS OF PECULIARITIES OF HLA-PHENOTYPE AND THE SENSIBILITY TO THE
CORTICOSTEROID TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS
WITH NEPHROTIC SYNDROME

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Ключові слова: HLA-антигени, гломерулонефрит, нефротичний синдром, гормончутливість, гормонрезистентність.

Key words: HLA-antigens, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, steroid sensitive, steroid resistant.

Резюме. Целью работы было определение HLA антигенов I и II классов в качестве предикторов неэффективности инициального лечения глюкокортикостероидами, и соответственно выявление прогностически негативных маркеров течения хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом.

Материал и методы исследования. Обследовано 59 больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (33 гормончувствительных (1 гр.) и 26 гормонрезистентных (2 гр.)) и 350 здоровых доноров (контрольная группа) у которых изучали HLA антигены I и II классов при помощи стандартного микролимфоцитотоксического теста на планшетах Теракаки с использованием специальной панели анти-HLA сывороток (20 антигенов локуса A, 31 – B и 9 – DR).

Результаты исследования. У гормончувствительных больных хроническим гломерулонефритом (1 гр.), в локусе A выявлен критерий относительного риска для A28 (RR=8,5, $p < 0,001$), он составил и этиологическую фракцию ($\sigma = 0,37$). В сравнении с контрольной группой, RR > 2 для антигенов A11 (RR=2,23), A23 (RR=4,28), A24 (RR=3,3), A29 (RR=10,78) та A30 (RR=11,23); атрибутивный риск больше 0,1 для антигена A11 ($\sigma = 0,16$) і A24 ($\sigma = 0,13$), остальные не отличались от контроля. Отрицательная связь выявлена для антигенов A2 ($p < 0,001$) та A9 ($p = 0,007$).

В локусе B выявлены антигены B14 (RR=5,65, $p = 0,001$), B44 (RR=48,25, $p = 0,004$) та B51 (RR=12,32, $p = 0,006$), которые обуславливали и атрибутивный риск развития болезни (соответственно, $\sigma = 0,24, 0,12$ та $0,14$); а также антигены B38 и B41 (для обеих RR=11,57, $p = 0,05$).

Гормончувствительность ассоциировалась с антигенами B5 ($p = 0,033$), B12 ($p = 0,005$) и B35 ($p = 0,021$); антиген B16 у больных не встречался, а в контроле составил 9,4%.

В локусе DR чаще встречались и составили этиологическую фракцию антигены DR4 (RR=7,0 и $\sigma = 0,24$) DRw52 (RR=7,0 и $\sigma = 0,25$).

Выводы. у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом наличие антигенов HLA-B14, B38, B51, DRw52, ассоциировано с гормончувствительностью. Аtribuтивный риск гормонрезистентности HC высокий для сплита A19+31+32, антигенов B8, B55.

Summary: The purpose of study was determination of HLA -antigens I and II classes as predictors of ineffectiveness of initial steroid therapy, and according prognostically negative markers of chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome.

Methods. In 59 chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome patients (steroid sensitive $n = 33$ (1 gr.) and steroid resistant's $n = 26$ (2 gr.)) and 350 healthy donors (control group) studied HLA antigens I and II classes of the special anti-HLA-antigens panel (20 antigens of locus A, 31 – of locus B and 9- of locus DR).

Result. In patients with chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome with hormone sensitivity relative risk is high at the presents of A28 (RR=8,5, $p < 0,001$), it made attributive risk ($\sigma = 0,37$). In comparison with a control group, RR > 2 for antigens A11 (RR=2,23), A23 (RR=4,28), A24 (RR=3,3), A29 (RR=10,78) that A30 (RR=11,23); attributive risk more than 0,1 for the antigen A11 ($\sigma = 0,16$) ; A24 ($\sigma = 0,13$), other did not differ from control. Subzero connection is exposed for the antigens of A2 ($p < 0,001$), A9 ($p = 0,007$)

In locus antigen B14 (RR=5,65, $p = 0,001$) are exposed, B44 (RR=48,25, $p = 0,004$), B51 (RR=12,32, $p = 0,006$) and attributive risk of development of disease (according $\sigma = 0,24, 0,12$; $0,14$); and antigens B38 and B41 (RR=11,57, $p = 0,05$). The steroid sensitivity was associated with the antigens B5 ($p = 0,033$), B12 ($p = 0,005$) and B35 ($p = 0,021$)

Колесник Микола Олексійович
тел.: (044) 455-93-77

In locus DR made etiologic faction antigens DR4 (RR=7,0 and $\sigma=0,24$) DRw52 (RR=7,0 and $\sigma=0,25$).

Conclusions. For patients with chronic glomerulonephritis with a nephrotic syndrome antigens of HLA-B14, B38, B51, DRw52 are associated with steroid sensitivity. The attributive risk of steroid resistance is high for split A19+31+32, antigens B8, B55.

ВСТУП. Лікування хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХГН з НС) залишається актуальною проблемою сучасної нефрології; прогресуючий перебіг захворювання, недостатня ефективність лікування, ураження осіб переважно працездатного віку робить значущою проблему пошуку нових підходів до диференційованих терапевтичних стратегій [2, 6, 11].

За останні роки суттєво змінилось лікування хронічного ГН, оскільки досить часто (30-60%) у хворих з вперше виявленим нефротичним синдромом обумовленим хронічним гломерулонефритом констатується резистентність до застосування імуноотропних засобів, перебіг захворювання характеризується прискореним розвитком склеротичних процесів [3, 4, 12].

Пошук генетичних основ схильності до захворювань дозволив розкрити деякі механізми, які пояснюють зв'язок антигенів головного комплексу гістосумісності - human leucocyte antigens (HLA) з хворобами [5]. Взаємозв'язок системи HLA з хворобами базується як на генетичній детермінованості, так і на генетичній асоціації. В першому випадку «патологічний» ген має істинне сцеплення з HLA комплексом, тобто локалізується в тій же хромосомі. Проте, найчастіше зв'язок HLA і захворювань проявляється в формі асоціацій, котрі мають різну ступінь прояву. В цьому випадку говорять лише про схильність до патології [5].

В той же час, підвищена увага дослідників до проблеми «HLA і хвороби» і отримані на цей час дані [1, 7, 8, 9, 10] дозволяють вважати, що наявність того чи іншого HLA-фенотипу визначає не тільки схильність до захворювань нирок, але й вплив на розвиток варіантів гломерулонефриту, ефективність лікування та прогноз для хворого.

Мета роботи – визначити HLA в якості предикторів незадовільної відповіді на терапію і, відповідно, прогноzoneгативних маркерів перебігу ХГН шляхом виявлення асоціацій між наявністю в фенотипі конкретних антигенів та чутливістю/резистентністю до лікування стероїдами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Вивчали розподіл HLA-антигенів у 59 хворих на ХГН з НС порівняно зі 350 здоровими донорами. Аналіз результатів лікування дозволив виявити 33 гормончутливих хворих (1 гр.) та 26 гормонрезистентних (2 гр.).

Діагноз встановлювали на основі анамнезу, об'єктивного обстеження, даних: загального аналізу крові, сечі, добової протеїнурії, вмісту сечовини, креатиніну, загального білка, альбу-

міну, АЛТ, АСТ, білірубину, холестерину, УЗД нирок. У всіх хворих діагноз був верифікований морфологічно.

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

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2x2. У випадках, коли один з показників був менше 10, для оцінки достовірності різниці використовували точний метод Фішера.

Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

$RR = ab/vg$, де а - кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники $RR > 2,0$ [5].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою:

$\sigma = x - y/1 - y$, де x – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових.

Даний показник дає змогу об'єктивно оцінити значення для гормончутливості одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав $> 2,0$. Достовірним вважали показник більший 0,1 [5].

Результати і обговорення. В групі хворих на ХГН: ГН з НС, які були гормончутливими (гормонозалежними) (1 гр.), в локусі А критерій відносного ризику достовірний для A28 (RR=8,5, $p < 0,001$) який складає і етіологічну фракцію ($\sigma=0,37$) (табл. 1). В порівнянні з контрольною групою, $RR > 2$ для антигенів A11 (RR=2,23), A23 (RR=4,28), A24 (RR=3,3), A29 (RR=10,78) та A30 (RR=11,23); атрибутивний ризик більше 0,1 мали антигени A11 ($\sigma=0,16$) і A24 ($\sigma=0,13$), проте всі 5 антигенів не виявили достовірної різниці з контрольною групою (відповідно, $p=0,102$, $p=0,073$, $p=0,181$, $p=0,154$, $p=0,523$) (табл. 1).

Негативний зв'язок виявлений для антигенів A2 ($p < 0,001$) та A9 ($p=0,007$) (табл. 1). Антигени A33 та A34 у хворих взагалі були відсутні, але, за аналізом по Фішеру, різниця з частотою у здорових недостовірні ($p=0,523$ та $p=0,976$) (табл. 1).

Таблиця 1

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групі гормончутливих хворих на ХХН I-III ст.: ГН з НС за даними розподілу HLA-A антигенів

HLA-B	п-аг контроль (N=350)	п-аг хворі (N=33)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
A1	98	5	0,2800	0,1515	0,46/ P=0,137	-0,18
A2	173	5	0,49428	0,1515	0,18/ p<0,001	-0,68
A3	60	3	0,17142	0,0909	0,48	-0,10
A9	70	1	0,2000	0,0303	0,125/ p=0,007	-0,20
A10	60	6	0,17142	0,1818	1,07	0,013
A11	57	10	0,16285	0,3030	2,23 / p=0,102	0,16
A19	17	0	0,04857	0	p=0,294	
A23	8	3	0,02285	0,0909	4,28/ p=0,181	0,07
A24	22	6	0,06285	0,1818	3,3/ p=0,073	0,13
A25	32	4	0,09142	0,1212	1,37	0,03
A26	22	1	0,06285	0,0303	0,47	-0,03
A28	28	14	0,07977	0,4242	8,5/ p<0,001	0,37
A29	1	1	0,00289	0,0303	10,78/ p=0,523	0,03
A30	2	2	0,00571	0,0606	11,23/ p=0,154	0,06
A32	9	1	0,02571	0,0303	1,18	0,005
A34	6	0	0,01714	0	p=0,976	
A9+23+24	100	10	0,2857	0,3030	1,1	0,03
A10+25+26	114	11	0,3257	0,333	1,03	0,01
A19+31+32	35	4	0,10	0,1212	1,24	0,02

В локусі В достовірно частіше зустрічались антигени В14 (RR=5,65, p=0,001), В44 (RR=48,25, p=0,004) та В51 (RR=12,32, p=0,006), які обумовлювали і атрибутивний ризик розвитку захворювання (відповідно, σ =0,24, 0,12 та 0,14) (табл. 2); відносний ризик достовірний також при наявності в фе-

нотипі В38 та В41 (для обох RR=11,57, p=0,05).

У разі позитивної відповіді на лікування достовірно знижена частота антигенів В5 (p=0,033), В12 (p=0,005) та В35 (p=0,021); антиген В16 у хворих був взагалі відсутній, а в контролі склав 9,4%, і різниця достовірна (p=0,009) (табл. 2).

Таблиця 2

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групі гормончутливих хворих на ХХН I-III ст.: ГН з НС за даними розподілу HLA-B антигенів

HLA-B	п-аг контроль (N=350)	п-аг хворі (N=33)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
B5	56	1	0,1600	0,0303	0,16/ p=0,033	-0,15
B7	73	3	0,20857	0,0909	0,38/ p=0,122	-0,15
B8	47	7	0,1340	0,2121	1,7	0,09
B12	73	1	0,20857	0,0303	0,14/ p=0,005	-0,01

Продовження табл. 2

HLA-B	n-аг контроль (N=350)	n-аг хворі (N=33)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
B13	61	3	0,1740	0,0909	0,47/ p=0,285	-0,1
B14	25	10	0,07142	0,3030	5,65 / p=0,001	0,24
B15	34	6	0,09714	0,1818	2,07 / p=0,268	0,09
B16	33	0	0,09428	0	p=0,009	
B17	50	1	0,14285	0,0303	0,19/ p=0,062	-0,12
B18	29	2	0,08285	0,0606	0,7	-0,02
B21	20	2	0,05714	0,0606	1,06	0,004
B22	18	2	0,05142	0,0606	1,19	0,01
B27	29	3	0,08285	0,0909	1,1	0,01
B35	60	1	0,17142	0,0303	0,15/ p=0,021	-0,17
B38	3	3	0,00857	0,0909	11,57 / p=0,05	0,08
B39	1	1	0,00285	0,0303	10,9 / p=0,523	0,03
B40	36	4	0,10285	0,1212	1,2	0,02
B41	3	3	0,00857	0,0909	11,57 / p=0,05	0,08
B44	1	4	0,00285	0,1212	48,25 / p=0,004	0,12
B49	1	1	0,00285	0,0303	10,9 / p=0,523	0,03
B51	5	5	0,01428	0,1515	12,32 / p=0,006	0,14
B5+51+52	63	6	0,1800	0,1818	1,01	0,002
B12+44+45	75	5	0,2143	0,1515	0,65	-0,08
B16+38+39	37	4	0,1057	0,1212	1,17	0,016
B21+49+50	22	3	0,06286	0,0909	1,49	0,03
B22+55	18	3	0,05143	0,0909	1,8	0,04
B15+62	35	7	0,1000	0,2121	2,4 / p=0,137	0,12

Достовірно частіше в даній групі хворих зустрічаються і обумовлюють атрибутивний ризик наступні гаплотипи: A11B14 (p=0,001), A10B8 (p=0,002), A28B15 (p=0,043), A28B8 (p=0,002) та A25B8 (p=0,024). Гаплотипи A28B14 та A25B44 в контрольній групі були відсутні, а у хворих зустрічались в 12,12% (p=0,001) та 9,09% (p=0,008) відповідно.

Дослідження за локусом DR показали, що в даній групі достовірно часто зустрічались і скла-

ли етіологічну фракцію антигени DR4 (RR=7,0 та σ =0,24) та DRw52 (RR=7,0 та σ =0,25) (табл. 3). Антиген DR1 коефіцієнт відносного ризику мав більше 2 (RR=2,4) і атрибутивний ризик більше 0,1 (σ =0,2), але різниця (для малих груп) недостовірна (p=0,30). В даній групі відсутнім був антиген DR8, який в контролі склав 2,7%, проте, за аналізом по Фішеру, достовірної різниці не було (p=0,667).

Таблиця 3

**Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групі гормончутливих хворих на ХХН I-III ст.:
ГН з НС за даними розподілу HLA- DR антигенів**

HLA-DR	п-аг контр. (N=111)	п-аг хворі (N=14)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
DR1	21	5	0,1892	0,3571	2,4 / p=0,300	0,2
DR2	49	3	0,4414	0,2143	0,35/ p=0,583	-0,41
DR3	35	3	0,3153	0,2143	0,59	-0,15
DR4	6	4	0,054	0,2857	7,0 / p=0,005	0,24
DR5	48	6	0,4324	0,4286	0,98	-0,007
DRw6	5	1	0,045	0,0714	1,6	0,03
DR7	53	6	0,4774	0,4286	0,82	-0,09
DR8	3	0	0,027	0	p=0,667	
DRw52	6	4	0,054	0,2857	7,0 / p=0,005	0,25

Показники відносного та атрибутивного ризику суттєві для гаплотипів DR1DR3 (RR=3,4 і $\sigma=0,101$), DR3DR5 (RR=7,02 і $\sigma=0,18$), DR1DRw52 (RR=17,76 і $\sigma=0,13$), DR5DRw52 (RR=17,76 і $\sigma=0,13$), але, за аналізом по Фішеру, достовірної різниці з контролем немає ($p>0,05$).

В 2 групі хворих, які були гормонрезистентними, в локусі А достовірно частіше зустрічались і склали етіологічну фракцію антиген A28 ($p=0,022$) та спліт A19+31+32 ($p=0,017$). В по-

рівнянні з контрольною групою, відносний ризик (RR>2) підвищений при наявності антигенів A23 (RR=5,58), A32 (RR=4,95), A24 (RR=2,0), A30 (RR=6,96) та A33 (RR=14,5) (табл. 4). Атрибутивний ризик високий для антигенів A23 ($\sigma=0,1$) і A32 ($\sigma=0,1$), проте, за аналізом по Фішеру, всі 5 антигенів не виявили достовірної різниці з контрольною групою (табл. 4). Протекторна роль нечутливості до терапії в цій групі виявлена для антигену A2 ($p=0,012$) (табл. 4).

Таблиця 4

**Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) розвитку ХХН I-III ст.: ГН з НС
у гормонрезистентних хворих за даними розподілу HLA-A антигенів**

HLA-A	п-аг контр. (N=350)	п-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
A1	98	3	0,2800	0,1154	0,34/ p=0,078	-0,23
A2	173	6	0,49428	0,2308	0,31/ p=0,012	-0,52
A3	60	4	0,17142	0,1538	0,88	-0,02
A9	70	2	0,2000	0,0769	0,33/ p=0,151	-0,15
A10	60	7	0,17142	0,2692	1,78	0,12
A11	57	5	0,16285	0,1923	1,22	0,035
A19	17	1	0,04857	0,03846	0,78	-0,01
A23	8	3	0,02285	0,1154	5,58/ p=0,129	0,1
A24	22	3	0,06285	0,1154	2,0/ p=0,562	0,06
A25	32	1	0,09142	0,03846	0,4/ p=0,243	-0,06

Продовження табл. 4

HLA-A	п-аг контр. (N=350)	п-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
A26	22	2	0,06285	0,07692	1,24	0,02
A28	28	7	0,07977	0,2692	4,25/ p=0,022	0,21
A30	2	1	0,00571	0,03846	6,96/ p=0,590	0,03
A32	9	3	0,02571	0,1154	4,95/ p=0,142	0,1
A33	2	2	0,00571	0,0769	14,5/ p=0,122	0,07
A34	6	0	0,01714	0	p=0,897	
A9+23+24	100	8	0,2857	0,3077	1,11	0,03
A10+25+26	114	10	0,3257	0,3846	1,29	0,09
A19+31+32	35	8	0,10	0,3077	3,99/ p=0,017	0,23

В локусі В достовірно часто зустрічались і склали етіологічну фракцію антигени В8 (p=0,008), В41 (p=0,007) та В44 (p<0,001) (табл. 5). Антиген В55 в контрольній групі взагалі був відсутній, а в групі хворих зустрічався в 7,69% випадків (p=0,045). Антиген В14 мав відносний ризик більше 2 (RR=3,1) і сила асоціації була більше 0,1 (σ=0,13), проте різниця була недостовірною (p=0,127). Відносний ризик більше 2 мали

антигени В27 (RR=2,01), В38 (RR=9,64), В39 (RR=13,99), В45 (RR=13,99), В49 (RR=13,99), але атрибутивний ризик був меншим ніж 0,1, і різниця з контролем була недостовірною (табл. 5). Протекторна роль виявлена для антигену В5, який у хворих був відсутнім, а в контролі мав 16% (p=0,008), та спліту В5+51+52, який теж був відсутній в групі хворих, а в контрольній групі зустрічався у 18% (p=0,004) (табл. 5).

Таблиця 5

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) розвитку ХХН I-III ст.: ГН з НС у гормонрезистентних хворих за даними розподілу HLA-B антигенів

HLA-B	п-аг контр. (N=350)	п-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
B5	56	0	0,1600	0	p=0,008	
B7	73	2	0,20857	0,0769	0,32/ p=0,122	-0,17
B8	47	10	0,1340	0,3846	4,03/ p=0,008	0,29
B12	73	2	0,20857	0,0769	0,32/ p=0,122	-0,17
B13	61	2	0,1740	0,0769	0,4	-0,11
B14	25	5	0,07142	0,1923	3,1/ p=0,127	0,13
B15	34	2	0,09714	0,0769	0,77	-0,02
B16	33	0	0,09428	0	p=0,094	
B17	50	2	0,14285	0,0769	0,5	-0,09
B18	29	1	0,08285	0,03846	0,44	-0,05
B21	20	0	0,05714	0	p=0,328	
B22	18	1	0,05142	0,03846	0,74	-0,01

Продовження табл. 5

HLA-B	n-аг контр. (N=350)	n-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
B27	29	4	0,08285	0,1538	2,01/ p=0,424	0,08
B35	60	3	0,17142	0,1154	0,63	-0,068
B38	3	2	0,00857	0,0769	9,64/ p=0,162	0,07
B39	1	1	0,00285	0,03846	13,99/ p=0,472	0,036
B40	36	1	0,10285	0,03846	0,35/ p=0,424	-0,07
B41	3	4	0,00857	0,1538	21,76/ p=0,007	0,15
B44	1	6	0,00285	0,2308	104,98/ p<0,001	0,23
B45	1	1	0,00285	0,03846	13,99/ p=0,472	0,04
B49	1	1	0,00285	0,03846	13,99/ p=0,472	0,04
B55	0	2	0	0,0769	p=0,045	
B5+51+52	63	0	0,1800	0	p=0,004	
B12+44+45	75	9	0,2143	0,3462	2,0	0,13
B16+38+39	37	3	0,1057	0,1154	1,1	1,01
B21+49+50	22	1	0,06286	0,03846	0,6	-0,026
B22+55	18	3	0,05143	0,1154	2,4	0,07
B15+62	35	2	0,1000	0,0769	0,75	-0,026

В 2 гр. хворих достовірно частіше зустрічались і виступали провокаторами гормон-резистентності гаплотипи A10B8 (p=0,035) та A3B14 (p=0,048). Гаплотипи A10B44, A2B41 та A24B8 в контрольній групі взагалі були відсутні, а у хворих зустрічались в 7,69% випадків (p=0,045). Відносний ризик високий для гаплотипів A10B238, A19B14, A1B35, A23B44, A28B8 та A28B41 (RR>2,0), але різниця недостовірна (p>0,05) (табл. 6).

В локусі DR в 2 гр., так само, як і у групі гормонзалежних і загальній групі хворих на ХХН I-II ст., ХГН з НС достовірно часто зустрічався і склав етіологічну фракцію антиген DR4 (p=0,013); відносний ризик ≥ 2 і атрибутивний $\geq 0,1$ мав антиген DRw6, але різниця з групою здорових недостовірна (p=0,443) (табл. 6); в даній групі був відсутній антиген DR8, проте достовірної різниці не було (табл. 6).

Таблиця 6

Частота розподілу HLA-DR антигенів у хворих на ХГН з НС, резистентних до стероїдів, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

HLA-DR	n-аг контр. (N= 111)	n-аг хворі (N=14)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
DR1	21	4	0,1892	0,2857	1,71	0,12
DR2	49	5	0,4414	0,3571	0,7	-0,15
DR3	35	2	0,3153	0,1429	0,36/ p=0,278	-0,25

Продовження табл. 6						
HLA-DR	n-аг контр. (N= 111)	n-аг хворі (N=14)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
DR4	6	5	0,054	0,3571	9,73/ p=0,013	0,32
DR5	48	6	0,4324	0,4286	0,99	-0,007
DRw6	5	2	0,045	0,1429	3,54/ p=0,443	0,103
DR7	53	4	0,4774	0,2857	0,44/ p=0,273	-0,37
DR8	3	0	0,027	0	p=0,780	
DRw52	6	1	0,054	0,0714	1,35	0,018

Критерій відносного ризику ≥ 2 і етіологічну фракцію $\geq 0,1$ в 2 гр. мав гаплотип DR1DR5 з RR=7,02 і $\sigma=0,18$, але різниця недостовірна (p=0,108).

ВИСНОВКИ. Таким чином, результати наших досліджень дозволяють вважати, що у хворих на ХГН з НС гормонзалежність/-чутливість асоціює з антигенами: A28; B14, 38, 41, 44, 51; DR 4, DRw52 та гаплотипами - A10B8, A11B14, A25B8, A25B44, A28B8, A28B14, A28B15; негативну асоціацію мають антигени A2, A9, B5, 12, 16, 35.

В фенотипі гормонрезистентних хворих достовірно частіше присутні антигени A28, A19+31+32, B8, B41, B44, B55, DR4 та гаплотипи A2B41, A3B14, A10B8, A10B44, A24B8; негативну асоціацію мали антигени A2, B5, спліт B5+51+52.

Якщо вилучити антигени, спільні для обох груп як антигени-провокатори (A28, B41, B44, DR 4, гаплотип A10B8) та протектори (A2, B5), то можна дійти до висновків:

- 1) Гормонрезистентність у дорослих обумовлюють спліт A19+31+32, антигени B8, B55, гаплотипи - A2B41, A3B14, A10B44, A24B8.
- 2) Гормончутливість асоціюється з B14, B38, B51, DRw52, гаплотипами A11B14, A25B8, A25B44, A28B8, A28B14, A28B15.
- 3) У гормончутливих осіб частота виявлення A9, B12, B16, B35 достовірно менша, і ці HLA-антигени можуть бути додатковими факторами часткової резистентності до стероїдної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : ООО «Полиграф Плюс», 2006. – 481 с.
2. Дудар І. Лікування хворих на гломерулонефрит із нефротичним синдромом: Реальні можливості та перспективи / І. Дудар, М. Величко, Л. Віннікова // Ліки. – 2005. – № 10. – С. 36-42.

3. Дудар І. О. Лікування різних морфологічних форм гломерулонефриту з урахуванням ступеня та рівня доказовості / І. О. Дудар // Внутрішня медицина. – 2007. – № 5 (5). – С. 17-22.
4. Дядык А. И. Почка и сердце, сердце и почка : аспекты лечения / А. И. Дядык // Мистецтво лікування. – 2004. – № 2. – С. 36–40.
5. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М. : Медицина, 1983. – 103 с.
6. Клінічна нефрологія : посібник / за общ. ред. Л. А. Пирого . – К. : Здоров'я. – 2004. – 526 с.
7. Комарова О. В. Система HLA при гломерулонефрите у детей / О. В. Комарова, Т. В. Сергеева // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2003. – № 12. – С. 116-125.
8. Шабалов Н. П. Заболевания, ассоциированные с HLA-антигенами // www. vechnayamolodost. Ru / pages / poplem / svjazmezha5b.html
9. Шестаков А. Е. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом : автореф. дис. ... канд. б. наук / А. Е. Шестаков. – М., 2006 – 28 с.
10. Al-Elise A. A. HLA DR alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephritic syndrome / A. A. Al-Elise // Ped. Nephrol. – 2000. – 15 (1-2). – P. 79-81.
11. Korbet S. M. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis / S. M. Korbet // Semin. Nephrol. 2003. – Vol. 23. – P. 219-222.
12. Levey A. S. Chronic kidney disease as a global public health problem : Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A. S. Levey, R. Atkins, J. Coresh [et al.] // Kidney International. – 2007. – 72. – P. 247-259.

Надійшла до редакції 08.11.2012

Прийнята до друку 27.11.2012

© Демихова, 2013

УДК 616.12: 616.61.085.225

Н. В. ДЕМИХОВА

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО
ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С РЕНОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

N. V. DEMIKHOVA

HUMORAL IMMUNITY TO THE DAMAGE OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH
RENOCARDIAC SYNDROMEСумский государственный университет
Sumy State University**Ключові слова:** *хронічний ренокардіальний синдром, хронічна ниркова недостатність, ліпідний обмін, імунні комплекси.***Key words:** *chronic renocardiac syndrome, chronic renal failure, lipid metabolism, immune complexes.***Резюме.** *Обстежено 289 хворих з хронічним ренокардіальним синдромом, з них 204 з хронічним гломерулонефритом і 85 діабетичною нефропатією. Посилення порушень ліпідного обміну в залежності від ступеня хронічної ниркової недостатності (ХНН), відзначено при ХНН I ступеня, яке проявляється збільшенням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у 1,22 рази ($p=0,004$), тригліцеридів ($p=0,02$), коефіцієнта атерогенності ($p<0,0001$) і зниженням ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ($p<0,001$). Величина коефіцієнта ЛПНЩ / ЛПВЩ була найбільшою у хворих з ХНН I, що свідчить про найбільш інтенсивні проатерогенні процеси у цієї категорії хворих. Біологічна захисна роль ліпопротеїнмістких імунних комплексів (ЛПІК) підтверджується виявленою нами статистично значущою негативною кореляційною залежністю між коефіцієнтом атерогенності і ЛПНЩ IgG ($r=-0,3$; $p=0,04$), коефіцієнтом атерогенності і ЛПНЩ IgM ($r=-0,46$; $p=0,01$) у пацієнтів групи з ХНН I. Виявлено статистично значущу негативною кореляційну залежність між добовою протеїнурією і ЛПНЩ IgG, ЛПНЩ IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0,004$ відповідно), що свідчить на користь нашого припущення про шкідливу дію ЛПІК на нирковий клубочок.***Summary.** *A total of 289 patients with chronic renocardiac syndrome, 204 of them with chronic glomerulonephritis and 85 diabetic nephropathy. The worsening of the lipid metabolism, depending on the degree of chronic renal failure (CRF), I noted in the degree of CKD, manifested increased low density lipoprotein (LDL) of 1.22 times ($p=0.004$), triglycerides ($p=0.02$), atherogenicity index ($p<0.0001$) and decreased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($p<0.001$). The coefficient of LDL / HDL ratio was greatest in patients with CRF I, which indicates the most intense pro-atherogenic processes in these patients. The biological role of education lipoprotein immune complexes (LPIC) is confirmed by us revealed a statistically significant negative correlation between the ratio and the atherogenic LDL IgG ($r=-0,3$; $p=0.04$), and LDL atherogenic factor IgM ($r=-0,46$, $p=0.01$) in patients with chronic renal failure group I. A statistically significant negative correlation between daily proteinuria and LDL IgG, LDL IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0.004$, respectively), which suggests the assumption of our damaging effect LPIC on the renal glomerulus.***ВВЕДЕНИЕ.** Увеличение количества больных с хронической почечной патологией, наблюдаемое в настоящее время, связано в первую очередь как с учащением воспалительных процессов и иммунных нарушений, так и повреждением почек сосудистой природы и сахарным диабетом. Рост воспалительных и иммунных заболеваний и прогрессирование хронических заболеваний почек в свою очередь связано с увеличением числа больных с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями [6, 8, 11].

Хронический ренокардиальный синдром связан со структурно-функциональными изменениями сердца и почек, метаболическими нарушениями, нейрогуморальной и провоспалительной активацией, нарушениями липидного и минерального обменов [3, 9]. Нарушения липидного обмена являются важнейшими метаболическими изменениями в ряду неиммунных механизмов прогрессирования сердечно-сосудистых поражений при хронической болезни почек (ХБП). Развитие дислипотеидемии на фоне артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии представляет независимый фактор риска прогрессирования как сосудистых поражений, так и ХБП. Дисбаланс в обмене липидов [1, 2] возможно прогрессирует по мере ухудшения функции почек и АГ и наблюдается у многих больных на стадии хронической почечной недостаточности, а снижение функции почек, в свою очередь,

Демихова Надежда Владимировна
nadezhda-sumy@mail.ru

усугубляет нарушения регуляции артериального давления и метаболизма липидов.

Цель: изучить показатели липидного обмена в зависимости от степени хронической почечной недостаточности (ХПН), а также содержание иммунных комплексов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)-IgG, -IgA и -IgM у больных с хроническим ренокардиальным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 289 больных с хроническим ренокардиальным синдромом, а именно с АГ при ХБП, из которых 204 больных хроническим гломерулонефритом и 85 диабетической нефропатией. Контрольную группу составили 25 человек, 15 мужчин 10 женщин в возрасте 18-64 года.

Иммунные комплексы ЛПНП-IgG, -IgA и -IgM исследовали в сыворотке крови иммуноферментным «сэндвич» методом. Для исследования показателей липидного обмена в сыворотке крови больных использовались наборы реагентов фирмы «Ольвекс диагностика» (Санкт-Петербург). Определение триглицеридов (ТГ) проводилось энзиматическим колориметрическим методом. Количественное определе-

ние липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови больных проводилось методом осаждения фосфовольфрамовой кислотой в присутствии хлористого магния.

Расчёт липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) проводился по формуле А.Н. Климова: ЛПНП = общий холестерин - (ТГ /2,18 + ЛПВП) ммоль/л.

Расчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: КА = (общий холестерин - ЛПВП) / ЛПВП.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки межгрупповых различий параметров с правильным распределением применяли параметрический t-критерий. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент корреляции по Пирсону и ранговый по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Показатели липидного обмена: общий холестерин (ХС), ТГ, ЛПВП, ЛПНП и КА, представлены в таблице 1 в виде средних значений со стандартным отклонением (M±δ), медиан (Me).

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных с хроническим ренокардиальным синдромом

Показатели	ХПН 0		ХПН (ХБП I +ХБП III)		ХПН I (ХБП II)		ХПН 2 (ХБП III)		Контрольная группа
	M±δ	Me	M ±δ	Me	M±δ	Me	M±δ	Me	
ХС, ммоль/л	3,9±1,2	3,6	4,5±2,8 p=0,005	4,4	5,1±3,6 p=0,006	4,5	3,9±1,3	4,2	3,8±0,9 Me 4,2
ТГ, ммоль/л	0,8±0,4 p=0,005	0,8	1,2±0,8 p= 0,002	1	1,1±1,0 p=0,02	0,9	1,2±0,4 p=0,0001	1,2	0,7±0,3 Me 0,65
ЛПВП, ммоль/л	0,9 ±0,3 p=0,001	0,8	0,8±0,7 p=0,001	1,2	0,95±0,9 p=0,001	0,7	0,7±6,2 p=0,0001	0,7	1±0,2 Me 1,1
ЛПНП, ммоль/л	2,6±1,1	2,9	2,8±1,1 p= 0,002	0,6	3,1±1,0 p=0,004	3,2	2,5±1,2	2,8	2,4±0,6 Me 2,7
КА	3,7±1,7	3,7	5,7±3,2	5	6,3±4,1	5	4,9±1,7	5	2,7±0,8
(Ед.)	p=0,0001		p=0,0001		p=0,0001		p=0,0001		Me 3,0

(p - достоверность различий значений по сравнению с контрольной группой)

В соответствии с полученными данными значения ТГ, ЛПВП и КА больных с хроническим ренокардиальным синдромом достоверно отличались от контрольной группы. При этом уровень ТГ и КА были выше, а содержание ЛПВП - ниже аналогичных показателей в контрольной

группе. Содержание холестерина и ЛПНП в крови больных без ХПН существенно не отличались от контрольных значений, хотя отмечена тенденция к их увеличению. При наличии ХПН показатели липидного обмена достоверно отличались от контрольной, при этом уровни

ХС, ТГ, ЛПНП, и КА превышали ($p < 0,005$), а ЛПВП были ниже значений этих же показателей в контрольной группе ($p < 0,001$). Важно отметить, что при анализе показателей липидного обмена у пациентов с ХПН различного возраста

оказалось, что статистически значимые отличия имели лишь ХС и коэффициента атерогенности ($p = 0,0038$; $p = 0,0085$ соответственно). При этом в группе больных старше 44 лет были значимо выше (табл. 2).

Таблица 2

Уровень ХС и КА в зависимости от возраста больных в группе с ХПН

	До 44 лет		Старше 44 лет	
	Средн.	Ме	Средн.	Ме
ХС	3,7±19	3,9	5,2±3,62 $p = 0,0038$	4,65
КА	4,4±1,79	4,4	6,82±3,86 $p = 0,0085$	5,8

Сравнивая изменения липидного обмена в группах с наличием ХПН и без таковой, выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: ХС, ТГ, ЛПВП, и КА. При этом ХС, ТГ и КА были в 1,23 ($p = 0,05$), в 1,45 ($p = 0,005$) и в 1,58 ($p = 0,0001$) раза соответственно достоверно выше во 2 группе.

Усугубление состояния липидного обмена в зависимости от степени ХПН, отмечено при ХПН I степени, которые проявляются увеличением ЛПНП в 1,22 раза ($p = 0,004$), триглицеридов ($p = 0,02$), коэффициента атерогенности ($p < 0,0001$) и снижением ЛПВП ($p < 0,001$).

Вместе с тем у больных с ХПН II уровень общего холестерина снизился до $3,9 \pm 1,3$ моль/л при высоком содержании ($1,2 \pm 4$ моль/л) триглицеридов ($p = 0,0001$) по сравнению с нормой и больными с ХПН 0 при достоверно ($p = 0,0001$) повышенном коэффициенте атерогенности.

Выявлено преобладание повышения проатерогенных фракций ЛП, которое было более выражено у пациентов с ХПН. Эти данные свидетельствуют, что характер липидных наруше-

ний [5] зависит от функционального состояния почек: если на этапе сохранённой функции почек более выражена дислипидотеинемия, то на азотемической стадии больший удельный вес приобретают гипер- и дислипидотеинемия. Выявленное снижение ЛПНП у больных с ХПН II ст. может свидетельствовать о снижении липидсинтетической функции печени.

Механизм атерогенного влияния дислипидемии при ХПН, обусловленной ХБП, реализуется путем активации свободнорадикального окисления липидов. Активация перекисного окисления липидов особенно при абсолютной или относительной недостаточности антиоксидантной защиты приводит к окислительной модификации липидов, интенсивность которой зависит главным образом от содержания ЛПНП. При исследовании скорости образования окисленных ЛП по отношению ЛПНП и ЛПВП было обнаружено, что коэффициент отношения ЛПНП/ЛПВП во всех группах больных, значительно превосходит таковой в контроле (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициент отношения содержания ЛПНП/ЛПВП ($M \pm m$)

	ХПН 0	ХПН	ХПН I	ХПН II	Контроль
ЛПНП/ЛПВП, ед	3,45±0,08	4,28±0,07	4,57±0,07	4,0±0,09	2,57

Коэффициент соотношения ЛПНП/ЛПВП во всех группах больных по сравнению с контрольной группой начиная с больных с ХПН0, где он составил $3,45 \pm 0,08$ ед. по сравнению с контролем $2,57 \pm 0,04$ в целом в группе больных с ХПН он вырос до $4,28 \pm 0,07$ ед, с ХПН I и ХПН II $4,57 \pm 0,07$ ед и $4,0 \pm 0,09$ ед соответственно), что достоверно ($0,0001$) отличалось от контроля. Обращает на себя внимание тот факт, что величина коэффициента ЛПНП/ЛПВП была наибольшей у больных с ХПН I, что свидетельствует о наиболее интенсивных проатерогенных процессах у этой категории больных.

Механизм влияния окисленных липопротеидов на процессы атерогенеза объединяет различные механизмы повреждающего действия на сосудистую стенку [7], включая как антигенные, так и воспалительные аутоокислительные свойства. Окисление ЛПНП сопровождается конформационными изменениями белка апо-В [10], что повышает его аутоантигенность и атерогенность. Именно модифицированные ЛПНП, появляющиеся на самых ранних этапах развития ХПН, являются наиболее нефротоксичными. Удаление и изоляция является важной протективной частью в процессе воспаления. Окис-

ленные ЛПНП распознаются и связываются со “скавенджер” - рецептором макрофагов, которые после поглощения и процессинга представляют ЛПНП Т- и В-лимфоцитам в качестве антигена с дальнейшей активацией образования антител и последующим образованием иммунных комплексов, что является составной частью нормального иммунного ответа, направленного на удаление из организма антигенов как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Биологическая защитная роль образования липопротеидсодержащих иммунных комплек-

сов (ЛПИК) подтверждается выявленной нами статистически значимой отрицательной корреляционной зависимостью между КА и ЛПНП IgG ($r=-0,3$; $p=0,04$), КА и ЛПНП IgM ($r=-0,46$; $p=0,01$) у пациентов группы с ХПН 1. Однако избыточное образование ИК может оказывать повреждающее действие на почечные клубочки.

Результаты исследования уровней иммунных комплексов, содержащих ЛПНП в качестве антигена, а в качестве антител - Ig класса А, М или G, в сыворотке крови больных ХГН представлены в таблице 4.

Таблица 4

Содержание ЛПИК (у.е.) в сыворотке крови больных с хроническим ренокардиальным синдромом

	ЛПНП-IgA		ЛПНП-IgM		ЛПНП-IgG	
	M±δ	Me	M±δ	Me	M±δ	Me
Контроль	0,6±0,3	0,6	1,3±0,6	1,05	2,6±0,7	1,4
без ХПН	1,5 ±0,9 (p=0,0004)	1,4	1,6 ±0,7	1,5	0,8±0,7 (p=0,0004)	0,8
ХПН	1,8±1,32 (p=0,0001)	1,7	1,21±0,8	0,9	1,2±0,8 (p=0,0001)	1,13
ХПН1	1,9±1,4 (p=0,000...)	1,7	0,8 ± 0,2	0,9	1,4 ± 0,9 (p=0,0002)	1,3
ХПН 2	1,71±1,2 (p=0,0001)	1,4	1,63 ±1,1	1,3	0,95 ± 0,7 (p=0,000...)	0,9

(p - статистическая значимость различий по сравнению с контролем).

Как видно из таблицы во всех группах больных отмечаются статистически значимые различия сывороточных значений ЛПНП-IgA и ЛПНП-IgG по сравнению с контрольной группой. При этом уровни ЛПНП-IgA выше, а уровни ЛПНП-IgG ниже этих показателей в контрольной группе. Содержание в сыворотке крови пациентов всех групп ЛПНП-IgM не имело статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой. При сравнении данных об уровнях ЛПИК в зависимости от развития ХПН мы обнаружили статистически значимое ($p=0,05$) увеличение ЛПНП-IgG в 1,51 раза и статистически значимое ($p=0,0009$) снижение ЛПНП-IgM в 1,2 раза во 2 группе, т.е. у больных ХПН. Статистически значимых различий уровней ЛПНП-IgA по этим группам не найдено.

Такое разнонаправленное изменение сывороточных уровней иммунных комплексов, состоящих из ЛПНП, связанных с IgA, IgM, IgG, может быть связано с изменениями иммунограммы в активной стадии хронического гломерулонефрита, известными из данных литературы, в виде значительного снижения уровня иммуноглобулинов крови, особенно IgG, обусловленное нарушением их синтеза [14]. Уменьшение же концентрации IgA менее выражено, а уровни

IgM могут быть повышены. При этом при пролиферативных формах гломерулонефрита обнаружено преимущественное снижение IgM, а при непролиферативных - отмечается снижение IgG. Повышение содержания в сыворотке крови больных ЛПНП IgA свидетельствует об генерализованной активации гуморального звена иммунитета, направленной на удаление окисленных ЛПНП, имеющих антигенные свойства. Поскольку IgA является больше секреторным Ig слизистых оболочек, слабо активирует систему комплемента (преимущественно по альтернативному пути) и слабо фиксируется с Fc-рецептором фагоцитов, то ЛПИК, содержащие в своём составе IgA, плохо удаляются системой мононуклеарных фагоцитов и могут длительно персистировать в циркуляции. Кроме того, ТФР и ИЛ-5, синтез которого может повышаться при повышении ИЛ-1, вызывают переключение синтеза иммуноглобулинов на IgA-изотип [12]. Снижение в сыворотке крови уровня ЛПНП IgG может быть обусловлено двумя механизмами: отложением ЦИК в почечных клубочках и/или преимущественным образованием липидных ИК in situ. У окисленных ЛПНП появляются антигенные свойства и они распознаются «скавенджер-рецепторами» макрофагов, погло-

щаються ими, подвергаются процессингу и представляются Т-хелперам. В норме Т-хелперы распознают чужеродный пептид, если он находится в комплексе с молекулами ГКГС II класса на поверхности антигенпрезентирующей клетки.

Поскольку в условиях гиперлипидемии макрофаги перегружены избыточным количеством окисленных ЛПНП, что приводит к снижению их активности, и прочно фиксированы в мезангии клубочков, то в результате гибели моноцитов/макрофагов их содержимое (в частности, окисленные ЛПНП с антигенными свойствами) высвобождается в экстрацеллюлярное пространство. Таким образом, создаются условия для преимущественного образования ЛПИК непосредственно в почечных клубочках, а не в кровотоке. Под влиянием ИЛ-1 β усиливается синтез С3 компонента комплемента [4, 11]. Локальная фиксация С3 компонента комплемента к образовавшимся в клубочках ИК может оказывать не защитное действие (растворение ИК), а повреждающее действие на БМК через активацию местного выброса протеолитических ферментов из клеток, что повышает её проницаемость. Однако антитела класса IgG обладают достаточно высокой специфичностью к антигенам и могут связываться с ними, образуя ЦИК. В результате взаимодействия ЦИК с моноцитами, макрофагами, отмечается активация этих клеток и элиминация ЦИК. При этом если ЦИК соединяется с Fc-фрагментом рецептора, то происходит фагоцитоз ЦИК; если же ЦИК соединяется с С3 рецептором комплемента, то ЦИК прикрепляется к макрофагу, но поглощения при этом не происходит [13]. ЦИК, образующиеся в условиях резкого избытка антигена, имеют малую молекулярную массу, поэтому проходят через почечный фильтр в субэндотелиальное и мезангиальное пространства. Такие дополнительные поступления ЦИК обеспечивают их персистенцию в мезангии, соединение с дополнительным количеством Ig и образованием крупных ИК, накоплению которых способствует нарушенная функциональная активности клеток ретикулоэндотелиальной системы.

Обязательным условием для отложения ЦИК в структурах почечного клубочка является повышение сосудистой проницаемости. С одной стороны, её повышение может быть связано с действием вазоактивных аминов, усиление синтеза которых происходит под действием избыточного уровня ИЛ-1. С другой стороны, депозиты ИК изменяют отрицательный заряд БМК клубочков, вызывая её очаговые дефекты, что приводит к усилению фильтрации белков и появлению протеинурии. Кроме того, с развитием ГЛП тесно связана липидурия, которая может достигать 1 г/сут. Фракционный состав липидов в моче в целом отражает их соотношение в крови, но ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП в большей

степени, чем остальные фракции, задерживаются почечным фильтром и накапливаются в крови, что может обуславливать отложение ЛПНП в почечной ткани [8]. ЛП, отложившиеся в БМК, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют отрицательный заряд мембраны, повышая её проницаемость для белков [2].

Выявление в составе белков мочи IgG, проникновение которого через базальную мембрану в норме ограничивается высокой скоростью фильтрации и задерживается на уровне фенестр эндотелия [13], а развитие протеинурии и снижение функции почек приводит к фильтрации иммуноглобулинов даже с высокой молекулярной массой (IgM), позволяет предположить, что протеинурия (или повышение проницаемости БМК) создаёт условия для постоянного дополнительного поступления в клубочек антител, соединения их с АГ - модифицированными ЛПНП с образованием крупных ИК *in situ*. Подтверждением наших предположений является выявление в экспериментальных работах ЛПИК, расположенных в мезангии, субэпителиально и интерстициально [8, 13].

Изучив зависимость между суточной протеинурией и уровнем ЛПИК в сыворотке крови больных в группе I мы обнаружили статистически значимую отрицательную корреляционную зависимость между суточной протеинурией и ЛПНП IgG, ЛПНП IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0,004$ соответственно). Такой характер корреляционной зависимости свидетельствует в пользу нашего предположения о повреждающем действии на почечный клубочек отложившихся и/или образовавшихся *in situ* ЛПИК.

ВЫВОДЫ:

1. У больных с хроническим ренокардиальным синдромом усугубление нарушений липидного обмена в зависимости от степени ХПН, отмечено при ХПН I степени, которое проявляется увеличением ЛПНП в 1,22 раза ($p=0,004$), триглицеридов ($p=0,02$), коэффициента атерогенности ($p<0,0001$) и снижением ЛПВП ($p<0,001$).
2. Величина коэффициента ЛПНП/ЛПВП была наибольшей у больных с ХПН I, что свидетельствует о наиболее интенсивных проатерогенных процессах у этой категории больных.
3. Биологическая защитная роль образования ЛПИК подтверждается выявленной нами статистически значимой отрицательной корреляционной зависимостью между КА и ЛПНП IgG ($r=-0,3$; $p=0,04$) и КА и ЛПНП IgM ($r=-0,46$; $p=0,01$) у пациентов группы с ХПН I.
4. Обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между суточной протеинурией и ЛПНП IgG, ЛПНП

IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0,004$ відповідно), що свідечує в пользу нашого припущення про пошкоджуючий вплив ЛПІК на нирковий клубочок.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Ильчишина Е. В.* Новый подход к коррекции дислипидемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Ильчишина, С. Л. Гаркуша, Т. В. Викарий // *Therapia*. – 2012. – Т. 68, №4. – С. 79-81.
2. *Палій І.* Артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром, ускладнені патологією нирок / І. Палій, І. Шіфріс // *Ліки України*. – 2004. – №1. – С. 40-42.
3. *Bagshaw S. M.* Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, N. Aspromonte [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1406-1616.
4. *Boffa G. M.* Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide / G. M. Boffa [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2009. – Vol. 10, № 10. – P. 758-764.
5. *Chitra U.* Role of lifestyle variables on the lipid profile of selected South Indian subjects / U. Chitra, N. Krishna Reddy, N. Balakrishna // *Ind. Heart J.* – 2012. – Vol. 64, №1. – P. 28-34.
6. *Coll B.* Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – V. 20. – P. 3017-3025.
7. *Deardorff R.* Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F. G. Spinale // *Biomark Med.* – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 513-523.
8. *McCullough P. A.* Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective / P. A. McCullough // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2004. – Vol. 13. – P. 591-600.
9. *Nobria A.* Cardiorenal interactions : insights from the ESCAPE trial / A. Nobria, V. Hosselblad, A. Stebbins [et al.] // *J. A. Coll. Cardiol*. – 2008. – V. 51. – P. 1264-1268.
10. *Riediger N. D.* Cardiovascular risk according to plasma apolipoprotein and lipid profiles in a Canadian First Nation / N. D. Riediger, S. G. Bruce, T. K. Young // *Prev. Chronic Dis*. – 2011. – Vol. 8, №1. – P.1-8.
11. *Sarnav M. J.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Councils in kidney and cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnav, A. S. Levey, Schoolwerth [et al.] // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 2154-2169.
12. *Smart N. A.* Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N. A. Smart [et al.] // *Cardiol. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 2011, Article ID 532620. – 6 p. – URL : <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/532620/>.
13. *Stoica A. L.* Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphism, endothelial dysfunction, and prognosis in patients with peripheral arterial disease / A. L. Stoica [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol.52, №1. – P. 103-109.
14. *Wu C. K.* Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase / C. K. Wu [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 984-992.

Надійшла до редакції 01.02.2013

Прийнята до друку 19.02.2013

© Колесник М.О., Законь К.М., Дударенко В.Б., 2013

УДК 616.61-001:616.12-089]-036.88-037

М. КОЛЕСНИК, К. ЗАКОНЬ, В.ДУДАРЕНКО

**ПРОЕКТ НАЦІОНАЛЬНИХ КЛІНІЧНИХ НАСТАНОВ З ДІАГНОСТИКИ,
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК**

M. KOLESNYK, K. ZAKON, V. DUDARENKO

**PROJECT OF NATIONAL CLINICAL GUIDELINES OF DIAGNOSIS,
PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність, діалізна ниркова замісна терапія.

Key words: acute kidney injury, acute renal failure, dialysis renal replacement therapy.

Резюме. Представлен проект національний клінічних рекомендацій по діагностиці, профілактиці і лікуванню гострого пошкодження почек.

Summary. This is a draft of national clinical guidelines of diagnosis, prevention and treatment of acute kidney injury.

**ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З ГОСТРИМ
ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК (ГПН)**

- 1.1. Всі пацієнти з ГПН повинні бути обстежені протягом 24 годин. Обстеження включає (але не обмежується) визначення креатиніну, сечовини, альбуміну, електролітів крові, загальний аналіз сечі і ультразвукове обстеження нирок. (Рівень доказовості 1A)
- 1.2. Всі пацієнти з ГПН повинні бути проконсультовані нефрологом. (Рівень доказовості 1B)
- 1.3. В лікувально-профілактичних закладах повинні бути розроблені протоколи, які містять критерії для переведення пацієнтів з ГПН до іншого закладу для надання спеціалізованої допомоги. (Рівень доказовості 1C)
- 1.4. Всі пацієнти ГПН повинні перебувати під медичним наглядом для виявлення ранніх причин для переведення до закладу, що забезпечує спеціалізоване лікування. (Рівень доказовості 1A)
- 1.5. За наявності пацієнта, який, ймовірно, може потребувати діалізна ниркової замісної терапії (ДНЗТ) відділення реанімації та інтенсивної терапії повинні якомога раніше зв'язатись з відділенням, яке забезпечує спеціалізовану допомогу для полегшення планування роботи. (Рівень доказовості 2C)
- 1.6. Пацієнти з ГПН потребують диспансерного спостереження впродовж 3-х місяців після виписки для своєчасної діагностики нового ГПН або погіршення передіснуючої хронічної хвороби нирок (ХХН). (Без рівня доказовості)
- 1.7. Пацієнти, які після ГПН мають залишкове порушення функції нирок повинні вестись відповідно до локальних протоколів ведення пацієнтів з ХХН. Планування такого ведення здійснюється при виписці пацієнта зі стаціонару. (Рівень доказовості 1A)
- 1.8. Спеціалізація з нефрології повинна передбачати отримання знань та умінь лікування пацієнтів з ГПН та пацієнтів в критичних станах. (Рівень доказовості 2C)

Колесник Микола Олексійович

тел.: (0 44) 455 93 77

ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ І ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ГПН

2.1. ГПН визначається як:

- збільшення креатиніну крові $\geq 26,5$ мкмоль/л впродовж 48 годин, або
- збільшення креатиніну крові на 50% протягом 7 діб та/або олігурія (діурез $< 0,5$ мл/кг/год за 6 годин або $< 0,3$ мг/кг/год за 24 години). (Без рівня доказовості)

2.2. Класифікація ГПН KDIGO (Без рівня доказовості)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення в 1,5 – 1,9 разів від попереднього, або збільшення на $\geq 26,5$ мкмоль/л	$< 0,5$ мл/кг/год протягом 6 год
II	Збільшення в 2,0 – 2,9 разів від попереднього	$< 0,5$ мл/кг/год протягом 12 год
III	Збільшення в 3 рази від попереднього, або збільшення $\geq 353,6$ мкмоль/л, або розпочато ДНЗТ	$< 0,3$ мл/кг/год за 24 год, або анурія 12 год

- 2.3. У всіх пацієнтів необхідно визначити ризик розвитку ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 2.4. Ведення пацієнтів повинно бути спрямоване на зменшення ризику розвитку ГПН. (Без рівня доказовості)
- 2.5. Спостереження пацієнтів з високим ризиком ГПН вимагає регулярного визначення креатиніну крові та щоденного діурезу для своєчасної діагностики ГПН. Кратність та тривалість спостереження визначається індивідуально залежно від ступеня ризику та перебігу захворювання. (Без рівня доказовості)
- 2.6. Необхідно докласти максимальних зусиль для встановлення причини ГПН. (Без рівня доказовості)
- 2.7. Ведення пацієнтів з ГПН здійснюється відповідно до його стадії та причини (див. таблицю 1). (Без рівня доказовості)
- 2.8. У хворих з високим ризиком ГПН або з ГПН та геморагічним шоком, з метою відновлення внутрішньосудинного об'єму для початкової терапії використовуються кристалоїдні розчини. (Рівень доказовості 2B)
- 2.9. У хворих з високим ризиком ГПН або з ГПН в умовах розвитку вазомоторного шоку рекомендовано використання вазопресорів разом з інфузією рідини. (Рівень доказовості 1C)
- 2.10. Необхідно використовувати протоколи управління параметрами гемодинаміки та оксигенації для попередження розвитку або погіршення існуючого ГПН у пацієнтів з високим ризиком ГПН у періопераційному періоді та у пацієнтів з септичним шоком. (Рівень доказовості 2C)
- 2.11. Загальні принципи ведення пацієнтів з ГПН включають оптимізацію показників гемодинаміки із застосуванням інфузійної терапії, вазопресорів, інотропів (залежно від конкретної клінічної ситуації), лікування інфекції та припинення застосування нефротоксичних препаратів. (Рівень доказовості 1A)
- 2.12. У пацієнтів відділень реанімації або інтенсивної терапії для профілактики розвитку ГПН рекомендовано підтримувати рівень глюкози крові $6,1 - 8,3$ ммоль/л. (Рівень доказовості 2C)
- 2.13. Пацієнтам з будь-якою стадією ГПН необхідно забезпечити надходження енергії $20 - 30$ кКал/кг/добу. (Рівень доказовості 2C)
- 2.14. Пацієнтам з ГПН без гіперкатаболізму і які не потребують ДНЗТ необхідно забезпечити надходження $0,8 - 1,0$ г/кг/добу білку, $1,0 - 1,5$ г/кг/добу білку - пацієнтам з ГПН на ДНЗТ, та до $1,7$ г/кг/д білку – пацієнтам, які отримують тривалу ДЗНТ

- або мають ознаки гіперкатаболізму. (Рівень доказовості 2D)
- 2.15. У пацієнтів з ГПН слід віддавати перевагу ентеральному харчуванню. (Рівень доказовості 2C)
- 2.16. Дозування лікарських засобів пацієнтам з ГПН повинно враховувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та метод ДНЗТ, якщо вона застосовується. (Рівень доказовості 1B)
- 2.17. Пацієнти з ризиком розвитку ГПН внаслідок рабдоміолізу рекомендоване відновлення внутрішньосудинного об'єму 0,9% розчинами натрію хлориду і гідрокарбонату натрію. (Рівень доказовості 1B)

Таблиця 1

Ведення пацієнтів відповідно до ризику та стадії ГПН

Високий ризик	Стадія ГПН		
	I	II	III
Відмінити нефротоксичні лікарські засоби			
Підтримання еуволемії та ефективного перфузійного тиску			
Моніторинг показників гемодинаміки			
Контроль креатиніну крові та погодинний діурез			
Контроль глікемії			
Розглянути можливість досліджень альтернативну рентгенконтрастним			
Неінвазивні методи дослідження			
Розглядати доцільність застосування інвазивних методів діагностики			
Контролювати дозування препаратів			
Визначити необхідність використання ДНЗТ			
Розглянути необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної нефрології або ВРІТ			
Запобігати встановленню підключичного катетера, при можливості			

ПРОФІЛАКТИКА ГПН

- 3.1. Нерекомендовано використовувати діуретики для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 3.2. Нерекомендоване використання низьких доз допаміну для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 1A)
- 3.3. Нерекомендовано використовувати фенолдопам для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 2C)
- 3.4. Нерекомендовано використовувати передсердний натрійуретичний пептид (ПНП) для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 2C)
- 3.5. Нерекомендовано використовувати рекомбінантний людський (рл) інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 3.6. Одна доза теофіліну може бути застосована у новонароджених з важкою асфіксією новонароджених, котрі мають високий ризик ГПН. (Рівень доказовості 2B)
- 3.7. Застосування аміноглікозидів для лікування інфекції не рекомендовано без встановлення чутливості мікроорганізмів до них та за наявності альтернативи. (Рівень доказовості 2A)
- 3.8. У пацієнтів з нормальною функцією нирок у стабільному стані аміноглікозиди вводяться один раз на добу. (Рівень доказовості 2B)

- 3.9. При використанні багатократного (за добу) введення більше 24 годин необхідний контроль концентрації аміноглікозидів в крові. (Рівень доказовості 1A)
- 3.10. Якщо режим введення один раз на добу використовується довше 48 годин, необхідний контроль концентрації аміноглікозидів в крові. (Рівень доказовості 2C)
- 3.11. За можливості, доцільне локальне, а не в/в використання аміноглікозидів. (Рівень доказовості 2B)
- 3.12. Рекомендовано використовувати ліпідні форми амфотерицину В. (Рівень доказовості 2A)
- 3.13. При лікуванні системних мікозів або паразитарної інфекції, рекомендовано надавати перевагу азоловим протигрибковим препаратам та/або ехінокандину порівняно із звичайними формами амфотерицину В, якщо їх застосування дозволить досягти терапевтичного ефекту. (Рівень доказовості 1A)
- 3.14. Для профілактики ГПН виконувати аорто-коронарне шунтування без штучного кровообігу (off-pump CABG). (Рівень доказовості 2C)
- 3.15. Нерекомендовано використовувати N-ацетилцистеїн для попередження ГПН у важкохворих пацієнтів з гіпотензією. (Рівень доказовості 2D)
- 3.16. Рекомендовано не використовувати пероральні або інфузійні форми N-ацетилцистеїну для попередження ГПН в післяопераційному періоді. (Рівень доказовості 1A)

ЛІКУВАННЯ ГПН

- 4.1. Рекомендовано не використовувати діуретики для лікування ГПН за винятком лікування перенавантаження об'ємом. (Рівень доказовості 2C)
- 4.2. Нерекомендовано використання низьких доз допаміну для лікування ГПН. (Рівень доказовості 1A)
- 4.3. Рекомендовано не використовувати фенолдопам для лікування ГПН. (Рівень доказовості 2C)
- 4.4. Рекомендовано не використовувати передсердний натрійуретичний пептид (ПНП) для лікування ГПН. (Рівень доказовості 2B)
- 4.5. Нерекомендовано використовувати рекомбінантний людський (рл) інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) для лікування ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 4.6. Немає специфічного лікування ГПН, що розвинулось внаслідок гіперперфузії та/або сепсису, яке б мало доведену ефективність. (Рівень доказовості 1B)

ДІАЛІЗНА НИРКОВА ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ГПН

- 5.1. Не рекомендовано застосовувати обмеження споживання білку з метою відстрочення початку ДНЗТ. (Рівень доказовості 2D)
- 5.2. Рекомендовано розпочинати ДНЗТ терміново у разі розвитку порушень рідинного, електролітного та кислотно-лужної рівноваги, які загрожують життю. (Без рівня доказовості)
- 5.3. Рішення про початок ДНЗТ повинно прийматись, в першу чергу, на основі аналізу конкретної клінічної ситуації, що включає але не обмежується аналізом рідинного, електролітного та метаболічного статусу пацієнта та можливості впливу ДНЗТ на наявні порушення. Порогові значення креатиніну та/або сечовини не мають першочергового значення. (Рівень доказовості 1C)
- 5.4. У пацієнтів з ГПН у складі синдрому поліорганної недостатності ДНЗТ повинно розпочинатись раніше. (Рівень доказовості 1C).
- 5.5. ДНЗТ у пацієнтів з ГПН повинно бути розпочато до зниження рівня ШКФ < 15 мл/хв./1,73м², яке розра-

- ховане за формулою Cockcroft – Gault або MDRD та до розвитку специфічних ускладнень. (Рівень доказовості 1B)
- 5.6. При покращенні стану пацієнта з ГПН та появі ранніх ознак відновлення функції нирок початок ДНЗТ може бути відкладений. (Рівень доказовості 1D)
 - 5.7. ДНЗТ припиняється при відновленні функції нирок до рівня, який відповідає вимогам пацієнта, та при досягненні цілей, заради яких ДНЗТ було застосовано. (Без рівня доказовості)
 - 5.8. При покращенні стану пацієнта та появі діурезу ДНЗТ може бути тимчасово припинене для оцінки процесу відновлення функції нирок. ((Рівень доказовості 1D)
 - 5.9. Рекомендовано не використовувати діуретики для покращення функції нирок, або для зменшення тривалості або частоти ДНЗТ. (Рівень доказовості 2B)
 - 5.10. Для лікування пацієнтів з ГПН можуть використовуватись як перитонеальний діаліз, так і гемодіаліз та їх варіанти. (Без рівня доказовості)
 - 5.11. При виборі конкретної методики ДНЗТ необхідно враховувати особливості конкретної клінічної ситуації, досвід персоналу в застосуванні методів ДНЗТ та їх доступність. (Рівень доказовості 1B)
 - 5.12. За можливості, у пацієнтів з ГПН і активною кровотечею та/або з вираженою гіпокоагуляцією повинен застосовуватись перитонеальний діаліз. (Без рівня доказовості)
 - 5.13. Для судинного доступу для проведення ДНЗТ у пацієнтів з ГПН рекомендовано використовувати нетунельовані катетери. (Рівень доказовості 2C)
 - 5.14. У пацієнтів з ГПН для ДНЗТ перевагу слід надавати вено-венозному, а не вено-артеріальному доступу. (Рівень доказовості 1A)
 - 5.15. У пацієнтів з ГПН для судинного доступу для ДНЗТ перевагу слід надавати судинну систему «робочої» сторони для збереження судинної системи «неробочої» сторони для створення постійного судинного доступу. (Рівень доказовості 2C)
 - 5.16. Тимчасовий судинний доступ повинен змінюватись через певні проміжки часу для мінімізації ризику інфекційних ускладнень відповідно до локального протоколу. (Рівень доказовості 1C)
 - 5.17. Місцем вибору для імплантації діалізного катетеру є права внутрішня яремна вена, потім ліва внутрішня яремна вена. Враховуючи ризик розвитку стенозу судин, судинний доступ через підключичні вени залишається методом останнього вибору. Але якість функціонування катетера через ліву підключичну вену краща за ліву яремну вену. Використання стегнової вени є небажаним. Імплантація діалізного катетеру повинна проводитись із суворим дотриманням правил асептики та антисептики. (Без рівня доказовості)
 - 5.18. Рекомендовано проводити імплантацію діалізного катетеру під контролем УЗД. (Рівень доказовості 1A)
 - 5.19. Рекомендовано проведення рентгенконтролю безпосередньо після імплантації катетера у югулярну або підключичну вени, але до першого його використання. (Рівень доказовості 1B)
 - 5.20. Не рекомендовано локальне використання антибіотиків у місці встановлення нетунельованого діалізного катетера. (Рівень доказовості 2C)
 - 5.21. Не рекомендовано рутинне застосування антибактеріальних «замків» для попередження катетер-асоційованої інфекції нетунельованих діалізних катетерів. (Рівень доказовості 2C)
 - 5.22. Застосування антибактеріальних «замків» діалізних катетерів з метою профілактики катетер-асоційованої інфекції доцільно застосовувати у пацієнтів з високим ризиком: цукровий діабет, катетерасоційована інфекція в анамнезі, імунодефіцит або терапевтичне пригнічення імунітету, штучні клапани серця, штучні

- водії ритму серця, трансплантовані судини та використання стегнового діалізного катетеру. (Без рівня доказовості)
- 5.23. У пацієнтів з ГПН, які не мають активної кровотечі, вираженої гіпокоагуляції для антикоагуляції під час ДНЗТ рекомендовано використовувати:
- нефракціонований гепарин або низькомолекулярні гепарини (НМГ) при інтермітуючій ДНЗТ; (Рівень доказовості 1С)
 - регіональну цитратну антикоагуляцію (у пацієнтів з відсутніми протипоказаннями до цитрату) при тривалій ДНЗТ; (Рівень доказовості 2В)
 - нефракціонований гепарин або НМГ при тривалій ДНЗТ у пацієнтів з протипоказаннями до застосування цитрату; (Рівень доказовості 2С)
- 5.24. У пацієнтів з ГПН і активною кровотечею та/або вираженою гіпокоагуляцією рекомендоване застосування цитратної антикоагуляції (крім пацієнтів з протипоказаннями до цитрату). (Рівень доказовості 2С)
- 5.25. Регіонарна гепаринізація не повинна застосовуватись у пацієнтів з ГПН для зменшення ризику кровотечі. (Рівень доказовості 2С)
- 5.26. У пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією (ГІТ), необхідно відмінити нефракціонований гепарин і НМГ. В такому випадку рекомендовано використовувати прямий інгібітор тромбіну (аргатробан) або інгібітор Ха фактору (данапароїд або фондапаринокс), які мають перевагу над іншими антикоагулянтами або відсутністю антикоагуляції під час ДНЗТ. (Рівень доказовості 1А)
- 5.27. Для пацієнтів з ГІТ у яких немає важкої печінкової недостатності рекомендовано використання аргатробану, під час ДНЗТ, який має перевагу перед інгібіторами тромбіну або інгібіторами Ха фактору. (Рівень доказовості 2С)
- 5.28. При проведенні ДНЗТ без використання антикоагулянтів необхідно промивати екстракорпоральний контур фізіологічним розчином. Це призводить до необхідності збільшення ультрафільтрації, зменшення ефективного часу ДНЗТ та до ризику розриву мембрану діалізатору/діаліфільтру. (Рівень доказовості 2С)
- 5.29. При проведенні ДНЗТ без застосування антикоагулянтів профілактична заміна екстракорпорального контуру дозволяє запобігти крововтраті. (Без рівня доказовості)
- 5.30. У пацієнтів з ГПН рекомендовано використовувати діалізатори з біосумісною мембраною для ІГД та тривалої ДНЗТ. (Рівень доказовості 2С)
- 5.31. Тривала та інтермітуюча ДНЗТ використовується як взаємодоповнюючі методи лікування ГПН. (Без рівня доказовості)
- 5.32. Для хворих з нестабільною гемодинамікою перевага надається тривалим методам ДНЗТ в порівняно з інтермітуючими методиками. (Рівень доказовості 2В)
- 5.33. Для хворих з гострим пошкодженням головного мозку або з іншими причинами збільшеного внутрішньочерепного тиску або набряку головного мозку у яких розвинулось ГПН перевага надається тривалим методам ДНЗТ порівняно з інтермітуючими методиками. (Рівень доказовості 2В)
- 5.34. При проведенні ДНЗТ пацієнтам з ГПН рекомендовано використання бікарбонатного, а не лактатного буферу діалізату або заміщуючого розчину. (Рівень доказовості 2С)
- 5.35. У хворих з ГПН та циркуляторним шоком рекомендовано використання бікарбонатного, а не лактатного буферу діалізату або заміщуючого розчину для проведення ДНЗТ. (Рівень доказовості 1В)
- 5.36. Рекомендовано використання бікарбонатного, а не лактатного буферу діалізату або заміщуючого розчину для проведення ДНЗТ у хворих з ГПН та печінковою недостатністю та/або лактат-ацидозом. (Рівень доказовості 2В)
- 5.37. Рекомендовано використовувати діалізуючий та заміщуючий розчини

які відповідають вимогам очищення від забруднення бактеріями та ендотоксинами Американської асоціації медичного обладнання. (Рівень доказовості 1B)

- 5.38. Доза ДНЗТ, повинна бути призначена до початку кожного сеансу. (Без рівня доказовості) Рекомендовано проводити оцінку доставленої дози кожного сеансу при інтермітуючій ДНЗТ і щодня при тривалій ДНЗТ з метою корекції діалітичної прескрипції. (Рівень доказовості 1A)
- 5.39. Метою проведення ДНЗТ є досягнення електролітного, кислотно-лужного, рідинного балансу який відповідає необхідності пацієнта. (Без рівня доказовості)
- 5.40. При проведенні ДНЗТ з метою контролю азотемії у пацієнтів з ГПН і ШКФ рекомендована доставлена $eKt/V = 3,9$ /тиждень, коли використовується інтермітуюча або гібридна ДНЗТ при ГПН. (Рівень доказовості 1A)
- У пацієнтів, які лікуються ДНЗТ визначення ШКФ повинно визначатись з урахуванням тривалості міждіалітичного проміжку, до- та післядіалітичного рівня креатиніну і сечовини та концентрації креатиніну і сечовини сечі. (Рівень доказовості 1C)
- 5.41. Рекомендована доставлена доза при лікуванні пацієнтів з ГПН і синдромом поліорганної недостатності тривалою ДНЗТ повинна становити еквівалент заміщенню ≥ 25 мл/кг/год в режимі пост-дилюції і 35 мл/кг/год в

режимі пре-дилюції. (Рівень доказовості 1A) Досягнення цього показника вимагає більшої призначеної дози заміщуючого розчину. (Без рівня доказовості)

- 5.42. Лікування пацієнтів з ГПН методами ДНЗТ вимагає регулярного контролю рівня калію, натрію, магнію і фосфору крові з відповідною їх корекцією. (Без рівня доказовості)
- 5.43. Дозування ДНЗТ повинно здійснюватись відповідно до виміряної, а не очікуваної маси тіла пацієнта. (Рівень доказовості 2B)

ЛІТЕРАТУРА:

1. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1) // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 15.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Inter.* – 2012. - Suppl. 2. – P. 1–138.
3. *Labriola L.* Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospectiverandomized trials / *Labriola L., Crott R., Jadou M.* // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1666–1672.
4. *Lewington A.* CLINICAL PRACTICE GUIDELINES ACUTE KIDNEY INJURY UK Renal Association 5th Edition, 2011 Final Version 08.03.11 / *Lewington A., Kanagasundaram S.* // Posted at www.renal.org/guidelines.
5. *Vanholder R.* Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related blood stream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP) / *Vanholder R, Canaud B, Fluck R et al.* // *NDT Plus.* - 2010. – Vol. 3. – P. 234–246.

Надійшла до редакції 13.02.2013

Прийнята до друку 19.02.2013

© Колесник М.О., Степанова Н.М., 2013

УДК: 616.61:616.381-089.819

М. КОЛЕСНИК, Н. СТЕПАНОВА

ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК

M. KOLESNYK, N. STEPANOVA

PERITONEAL DIALYSIS IN TREATMENT FOR PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: перитонеальний діаліз, гостре пошкодження нирок, лікування.**Key words:** peritoneal dialysis, acute kidney injury, treatment.

Резюме. Робота є оглядом літератури. Перитонеальний діаліз (ПД) був першим методом діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ), застосованим для лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН). ПД здатний коригувати метаболічні, електролітні, кислотно-лужні розлади та гіперволемію у хворих на ГПН. Постійний високооб'ємний ПД та постійний проточний ПД можуть забезпечити діалітичну дозу порівняну з екстракорпоральними методами ДНЗТ. Проте, коригуючий вплив методики на більшу частину складових синдрому ГПН за потужністю поступається гемодіалізу. У зв'язку з цим ПД може бути застосований у пацієнтів з нестабільною гемодинамікою, ризиком кровотеч та/або рефрактерною серцевою недостатністю, а також в умовах обмежених ресурсів, коли екстракорпоральні діалітичні методики є недоступними. Крім того, ПД є життєздатною альтернативою гемодіалізу у дітей з ГПН. Саме тому, вибір лікаря на користь застосування ПД для лікування хворих на ГПН має враховувати особливості конкретної клінічної ситуації, досвід персоналу у застосуванні методів ДНЗТ та їх доступність.

Summary. This article is a review of the literature. Peritoneal dialysis (PD) was the first method of dialysis renal replacement therapy (DRRT), used for the treatment of patients with acute kidney injury (AKI). PD is able to correct metabolic, electrolyte, acid-alkali disorders and hypervolemia in patients with AKI. Continuous equilibrium PD and continuous flow PD can provide of dialysis dose compared with extracorporeal methods of DRRT. However, PD is considered less effective than hemodialysis. In this regard, PD has used in patients with AKI, especially those who are hemodynamically unstable or at risk of bleeding because of severe coagulation abnormalities, in infants and children with AKI, and in patients with circulatory failure.

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є між-дисциплінарною проблемою, пов'язаною з високою смертністю (50-70%) та значними витратами на охорону здоров'я [9-11, 13, 17, 19]. Лікувальні підходи ГПН значною мірою визначаються його стадією; у разі наявності III стадії виникає необхідність у застосуванні діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ), гемо-або перитонеального діалізу (ПД) [16]. До цих пір вибір модальності діалітичної терапії та її оптимальна доза у хворих з ГПН залишаються предметом дискусій [10, 14, 17, 26, 30, 31]. На відміну від достатньої кількості досліджень, які порівнюють ефективність безперервних та інтермітуючих діалітичних методик у хворих з ГПН, на сьогодні опубліковано тільки дев'ять робіт,

що присвячені порівняльному аналізу ефективності ПД з екстракорпоральними методами НЗТ і лише три з них є проспективними рандомізованими контрольованими дослідженнями [12, 15, 23].

ПД був першим методом ДНЗТ, застосованим для лікування пацієнтів з ГПН та широко розповсюдженим у 1970-х роках [13, 24, 25]. Проте на цей час, ПД в основному використовується у педіатричній практиці та у країнах з низьким рівнем життя через нижчу вартість та мінімальні вимоги до інфраструктури [25, 28, 30]. У розвинених країнах найчастіше застосовують безперервну НЗТ та інтермітуючий гемодіаліз (86% та 65% відповідно), тоді як ПД використовується тільки у 30% хворих з ГПН [4, 7, 11].

Основним приводом для переосмислення лікарями ролі ПД у лікуванні ГПН стало рандомізоване дослідження, проведене у В'єтнамі у 2002 році, яке продемонструвало більш високий рівень смертності у разі застосування ПД порівняно із безперервною вено-венозною гемодіалізацією (47% проти 17%) (рис. 1) [23].

Колесник Микола Олексійович

тел.: (0 44) 455 93 77

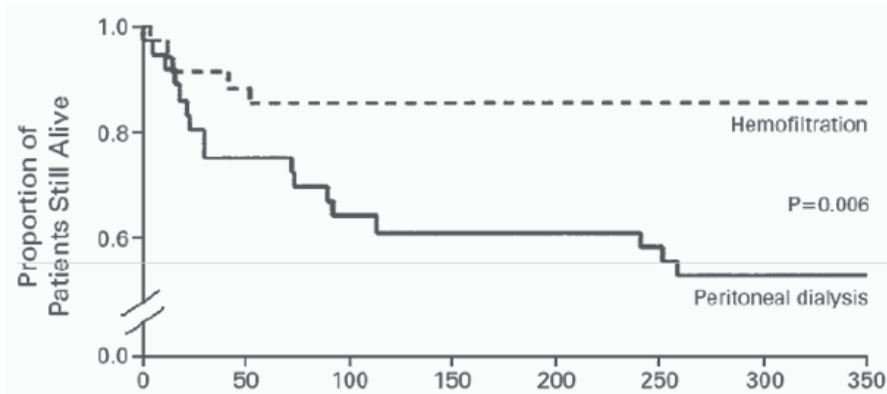


Рис. 1. Залежність кумулятивної виживаності хворих на ГПН за Каплан-Мейером [23].

Починаючи з 2007 року Бразильська група з Сан-Паулу відродила інтерес до лікування ПД хворих з ГПН рядом інноваційних публікацій, у яких автори продемонстрували однакове

виживання хворих у порівнянні з гемодіалізом (рис. 2) та більшу фізіологічність ПД через відсутність контакту з кров'ю і синтетичною мембраною [11].

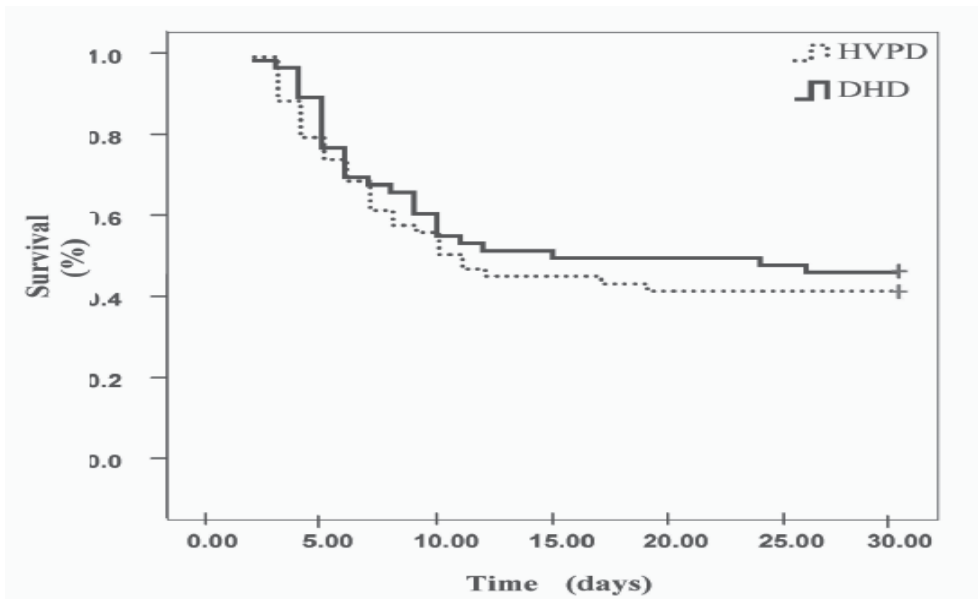


Рис. 2. Залежність кумулятивного виживання хворих на ГПН за Каплан-Мейером (p=0,48) [11].

З метою подолання деяких класичних обмежень щодо використання ПД для лікування пацієнтів з ГПН, таких як висока вірогідність інфекційних ускладнень, недостатній контроль гіпергідратації, гіперкаліємії, гіперкатаболізму, дослідники запропонували використовувати автоматизований ПД, гнучкий катетер, і великі об'єми діалізуючого розчину [11-13].

Більше того, метааналіз, проведений С.У. Chionh зі співавторами, не визначив достовірних відмінностей між виживанням хворих на ГПН, які лікувались ПД та екстракорпоральними методами НЗТ (рис. 3) [2].

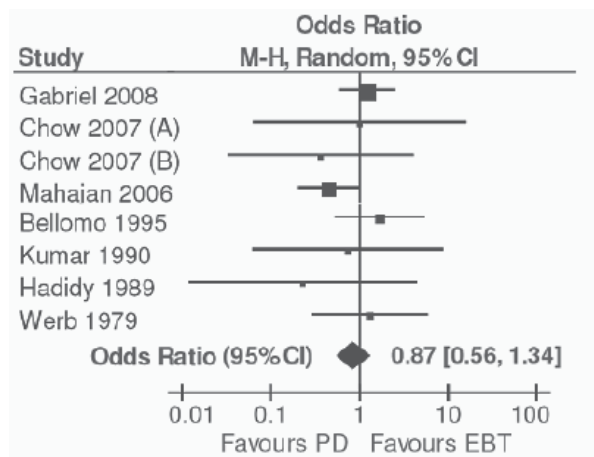


Рис. 3. Відношення шансів виживання пацієнтів з ГПН залежно від застосованої модальності НЗТ[2].

Проте, вірно також і те, що більшість цих досліджень не відповідали сучасним критеріям якості: мали дизайн випадок-контроль, невелику кількість неоднорідних пацієнтів з різною часткою хворих із сепсисом та/або поліорганною недостатністю [15]. До того ж, ПД є мало-ефективним у пацієнтів з великою площею поверхні тіла, гіперкатаболічними порушеннями та має певні обмеження через підвищення вну-

трішньочеревного тиску, яке може призвести до порушення функції легень [1, 22].

Отже, враховуючи брак якісних доказів, нами була здійснена спроба систематизувати існуючі на сьогодні дані щодо застосування ПД для лікування пацієнтів з ГПН та сформулювати основні положення практичного використання ПД, як опції ДНЗТ.

Показання та протипоказання до лікування ПД хворих на ГПН [1, 18, 22].

Клінічні ситуації, за яких слід надавати перевагу ПД:

лікування ГПН у дітей

нестабільна гемодинаміка

відсутність можливості формування судинного доступу

наявні протипоказання до застосування антикоагулянтів

активна кровотеча та/або з виражена гіпокоагуляція

необхідність видалення токсинів з високою молекулярною масою (10kd)

гострий панкреатит

клінічно значущі гіпотермія або гіпертермія

рефрактерна серцева недостатність

печінкова недостатність

необхідність постійної інфузійної підтримки хворих у критичному стані (седативні засоби, вазопресори, парентеральне харчування).

ПД протипоказаний у разі:

нещодавнього абдомінального оперативного втручання

важкої дихальної недостатності

небезпечної для життя гіперкаліємії

гіперкатаболічного стану

гастроезофагальної рефлюксної хвороби

полімікробного або грибкового перитоніту (у анамнезі)

плевроперитонеальної фістули

целюліту черевної стінки

ГПН під час вагітності

низького перитонеального кліренсу

вираженої гіперволемії

отруєння або передозування наркотиків.

Основні режими ПД, що використовуються для лікування пацієнтів з ГПН.

1. Інтермітуючий ПД виконується за допомогою циклеру, запрограмованого для інфузії заданого обсягу діалізуючого розчину до черевної порожнини через певні проміжки часу. Як правило призначаються короткі

обміни об'ємом 1-2 л, dwell – 0,5-1 година. Останні дослідження демонструють, що у разі безперервного щоденного режиму лікування (18-22 обміни/добу), так званий постійний високооб'ємний ПД (рис. 4), можна досягти щоденної ультрафільтрації $2,1 \pm 0,62$ л. та тижневого $Kt/V - 3,8 \pm 0,6$ [12, 27].

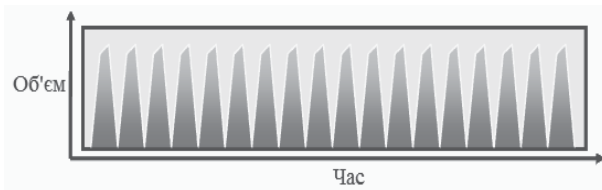


Рис. 4. Діаграма режиму постійного високооб'ємного ПД.

2. **Постійний еквилібрований ПД** є варіантом постійного амбулаторного ПД (ПАПД), але обміни здійснюються у стаціонарних умовах кожні 2-6 годин (рис. 5) [2, 5]. За допомогою цього режиму можна досягти цільового Kt/V – 2,1 [2, 31].

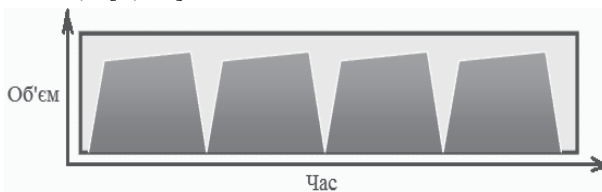


Рис. 5. Діаграма режиму постійного еквиліброваного ПД.

3. **Приливний ПД** – варіант автоматизованого ПД, коли обмінюється тільки частина діалізного розчину, близько 1 л. діалізату постійно знаходиться у черевній порожнині (рис. 6). Приливний ПД порівняно з еквиліброваним ПД дозволяє збільшити видалення калію, фосфатів, води; краще переноситься та має нижчу вартість [29]. Середнє тижневе Kt/V становить $2,43 \pm 0,87$ [6, 29, 31].

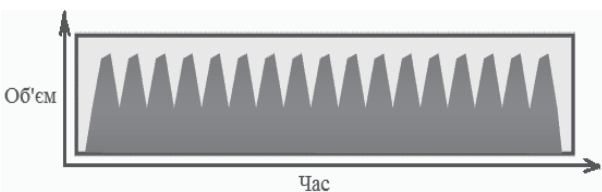


Рис. 6. Діаграма режиму приливної ПД.

4. **Постійний проточний ПД** – найстаріший режим ПД, який заснований на постійному перебуванні 2-3 л. діалізуючого розчину у черевній порожнині шляхом його безперервної інфузії зі швидкістю 100-300 мл/хв. та одночасної ексфузії діалізату за допомогою двох катетерів або подвійного катетеру (рис. 7) [3, 6].

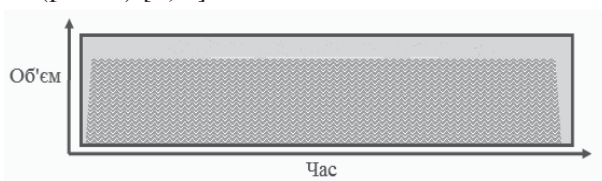


Рис. 7. Діаграма режиму постійного проточного ПД.

Прескрипція ПД. Після інсерції перитонеального катетеру, діалізна прескрипція має бути індивідуалізована для кожної клінічної ситуації конкретно та може постійно змінюватись [1, 3, 18].

Об'єм діалізуючого розчину необхідно адаптувати до стану пацієнта та площі поверхні тіла. Найявністю захворювання легень або штучна вентиляція легень є показанням до зменшення об'єму діалізуючого розчину через підвищення внутрішньочеревного тиску, що перешкоджає діафрагмальній екскурсії. Крім того, менший об'єм діалізуючого розчину може бути показаний пацієнтам з кілами черевної стінки або паху [1, 18]. Об'єм поступово збільшують протягом наступних трьох або чотирьох днів, залежно від адаптації пацієнта.

Слід враховувати, що внутрішньочеревний тиск вище у пацієнтів з високим індексом маси тіла, тоді як вік, стать, вага, зріст, площа поверхні тіла і цукровий діабет не корелюють з індексом маси тіла [8]. У дітей, об'єм діалізуючого розчину визначається з розрахунку 20-50 мл/кг маси тіла [1, 22].

Найбільш часто використовують годинний діалізний цикл (обмін) – інфузія 10 хвилин, dwell 30 хвилин та дренажування 20 хвилин, тобто протягом доби обмінюється 48 л [6, 11, 31].

Вибір концентрації діалізуючого розчину визначається, перш за все, ступенем необхідної дегідратації. Обмін із застосуванням розчину з концентрацією глюкози 1,5% здатний усунути 50-150 мл рідини за годину, що протягом доби складає 1200-3600 мл; розчини з більш високою концентрацією глюкози (2,5%-4,25%) можуть призводити до видалення рідини об'ємом 200-400 мл/год [18, 22]. Так, за необхідності, 2 або 3 послідовних 2-л обміни 4,25% розчином глюкози без експозиції у черевній порожнині можуть видалити близько 1 літру рідини протягом години [1]. Для отримання кращої ультрафільтрації, у більшості пацієнтів з ГПН доцільно ініціювати ПД використовуючи 2,5% діалізуючий розчин. Початкова концентрація глюкози 1,5% може бути застосована у хворих з нестабільною гемодинамікою та помірною гіперволемією. Крім того, слід пам'ятати, що гіпертонічний діалізуючий розчин містить 77,2 г глюкози у мішечку об'ємом 2 літри і може призвести до гіперглікемії та прискорення втрати перитонеальної функції [1].

Таким чином, найбільш практичний спосіб досягти оптимальної ультрафільтрації є по чергове та узгоджене використання діалізуючих розчинів низької і високої концентрації глюкози. У разі досягнення еуволемічного стану у подальшому необхідно використовувати розчини з концентрацією глюкози 1,5% і зменшити кількість обмінів. Тривалість ПД визначається наявністю та ступенем позитивних клініко-

лабораторних характеристик.

За клінічної необхідності до діалізуючого розчину можна додавати гепарин, інсулін, антибактеріальні лікарські засоби.

Гепарин використовується для запобігання тромбоутворення у дозі 500 ОД/л [1, 18, 22].

Для контролю глікемії у хворих на цукровий діабет, особливо за використання гіпертонічних діалізуючих розчинів, інтраперитонеально застосовується інсулін. Стандартна схема включає в себе додавання 4-5 ОД/л інсуліну до 1,5% діалізуючого розчину, 5-7 ОД/л до розчину 2,5%, та 7-10 ОД/л до розчину концентрацією 4,5%. Не можна додавати інсулін в останні 2-3 обміни, оскільки існує високий ризик післядіалізної гіпоглікемії [18].

Для підтримки нормокаліємії у пацієнтів з гіпокаліємією до діалізуючого розчину додається 3-4 мг-екв/л калію [1].

Інтраперитонеальне введення антибіотиків є обов'язковим у разі розвитку перитоніту та ефективною альтернативою для пацієнтів з поганим судинним доступом [1, 21]. Використовують як інтермітуючу (1 раз на добу) так і постійну схеми лікування (антибіотик додається до кожного обміну), які є однаково ефективними [21].

Моніторинг під час лікування ПД:

- обов'язкове спостереження під час перших 3 діалізних циклів для забезпечення адекватної інфузії та дренажування;
- перевірка діалізату на наявність каламутності та об'єму ультрафільтрації кожні дві години;
- постійний контроль життєво важливих функцій;
- за наявності каламутного діалізату – кількісне визначення лейкоцитів та культуральне дослідження на початку і в кінці ПД сесії;
- сечовину крові, сироватковий креатинін та електроліти слід визначати відповідно до клінічної ситуації [1].

Інфекційні ускладнення. Перитоніт розвивається протягом перших 48 годин майже у 12% пацієнтів з ГПН, що пов'язано з частими обмінами та наявністю відкритих дренажних систем [1, 22]. Діагностика базується на кількісному підрахунку лейкоцитів у діалізаті та його культуральному дослідженні; емпірична антибактеріальна терапія повинна бути ініційована якомога швидше [21].

Механічні ускладнення.

Біль, як правило, може бути пов'язаною з маніпуляціями з катетером протягом обміну, розтягненням тканин навколо катетеру, низьким

рН та/або температурою діалізуючого розчину, високою швидкістю інфузії. Біль може бути усунений шляхом інфузії бікарбонату натрію (5-25 мг-екв/л), підвищенням температури діалізуючого розчину або уповільнення швидкості його заливки [20].

Перфорація різних органів черевної порожнини може відбутися під час інсерції перитонеального катетеру [1, 20].

Гемоперитонеум, як правило, є результатом катетер-асоційованої травми, або через лізис спайок очеревини, обумовлених попередніми оперативними втручаннями, або через розрив судин передньої черевної стінки. Лікування кровотечі залежить від ступеня її важкості. Як правило, часті обміни та інтраперитонеальне використання гепарину є ефективним, у разі пошкодження судин – необхідне хірургічне втручання [22].

Підтікання діалізату може виникнути у пацієнтів старше 60 років, з ожирінням, хворих на цукровий діабет, у разі використання стероїдів та/або попередніх абдомінальних оперативних втручань. Уникнути підтікання діалізату можна використовуючи менший об'єм діалізуючого розчину [18].

Дихальна недостатність зазвичай виникає через здуття живота, що призводить до підвищення внутрішньочеревного тиску. Необхідний постійний ретельний моніторинг об'єму ексфузату [1, 18, 20, 22].

Гідроторакс може розвинути у перші дні лікування ПД у 1,6-6% пацієнтів [18]. Як правило, є правобічним, що пов'язано з наявністю плевроперитонеальної фістули. Діагностика базується на результатах рентгенологічного або радіонуклідного досліджень. Лікування вимагає переведення хворого на екстракорпоральні методи НЗТ та застосування торакоскопічного плевродезу [1, 18].

Медичні ускладнення.

Гіперволемія розвивається через недостатню ультрафільтрацію та коригується відповідними змінами прескрипції ПД [1, 20].

Гіповолемія та гіпотонія розвивається унаслідок надмірного видалення води. Найчастіше спостерігається у пацієнтів з високим транспортом; у цьому випадку необхідно тимчасове припинення діалізу та внутрішньовенна інфузія фізіологічного розчину. Взагалі ускладнень з боку водно-електролітного балансу можна уникнути, якщо уважно стежити за змінами маси тіла пацієнта [18].

Гіпоальбумінемія може бути результатом частих обмінів ПД, за таких умов втрата білку з діалізатом сягає 10-20 г/д та є вдвічі більшою у разі розвитку перитоніту. Лікування здійснюється за допомогою застосування протеїнових розчинів [22].

Насамкінець. По-перше, в останні роки оновився інтерес до застосування ПД для лікування пацієнтів з ГПН, проте проведені на сьогодні дослідження демонструють неоднорідні результати.

По-друге, оптимальна доза ПД до цих пір залишається нез'ясованою.

По-третє, коригуючий вплив методики на більшу частину складових синдрому ГПН за потужністю поступається гемодіалізу. У зв'язку з цим ПД може бути застосований у пацієнтів з нестійкою гемодинамікою, ризиком кровотеч та/або рефрактерною серцевою недостатністю, а також в умовах обмежених ресурсів, коли екстракорпоральні діалітичні методики є недоступними. Крім того, ПД є життєздатною альтернативною гемодіалізу у дітей з ГПН. Саме тому, вибір лікаря на користь застосування ПД для лікування хворих на ГПН має враховувати особливості конкретної клінічної ситуації, досвід персоналу у застосуванні методів ДНЗТ та їх доступність.

ЛІТЕРАТУРА:

- Acute Peritoneal Dialysis Prescription. In: Handbook of Dialysis / Korbet S. M., Daugirdas J. T., Blake P. G., et al. // 4th, Ing, TS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007. – 382 p.
- Acute peritoneal dialysis: what is the «adequate» dose for acute kidney injury? / Chionh C. Y., Ronco C., Finkelstein F. O., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – V. – 25:3. – P. 155-160.
- Amerling R.* Continuous flow peritoneal dialysis: update 2012 / Amerling R., Winchester J. F., Ronco C. // *Contrib. Nephrol.* – 2012. – 178. – P. 205-215.
- Basso F.* International survey on the management of acute kidney injury in critically ill patients: year 2007 / Basso F., Ricci Z., Cruz D., Ronco C. // *Blood Purif.* – 2010. – V. 30(3). – P. 214-220.
- Bohorques R.* Continuous equilibration peritoneal dialysis (CEPD) in acute renal failure / Bohorques R. Rivas R. and Martinez A. // *Perit. Dial. Int.* – 1990. – V. – 10. – P. 183.
- Chionh C. Y.* Peritoneal dialysis for acute kidney injury: techniques and dose / Chionh C. Y., Soni S., Cruz D. N., Ronco C. // *Contrib. Nephrol.* – 2009. - № -163. – P. 278-284.
- Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study / Jacob George, Sandeep Varma, Sajeer Kumar, et al. // *Perit. Dial. Int.* – 2011. – V. 31. – P. 4422-429.
- Dejardin A.* Intraperitoneal pressure in PD patients: relationship to intraperitoneal volume, body size and PD-related complications / Dejardin A., Robert A., Goffin E. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2007. – V. – 22(5). – P. 1437-1444.
- Delphine M. De Smedt.* Economic evaluation of different treatment modalities in acute kidney injury. / Delphine M. De Smedt., Monique M. Elseviers., et al. // *Nephrol Dial Transplant* – 2012. – V. – 27. – P. 4095-4101.
- Elseviers M. M.* Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. / Elseviers M. M., Lins R. L., Van der Niepen P. et al. // *Crit. Care.* – 2010. – V. – 14. – 9. P.
- Gabriel D. P.* Continuous peritoneal dialysis compared with daily hemodialysis in patients with acute kidney injury / Gabriel D. P., Caramori J. T., Martin L. C., et al. // *Perit. Dial. Int.* – 2009. – V. – 29 (Suppl 2). – P. 62-71.
- Gabriel D. P.* High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: A randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. / Gabriel D. P., Caramori J.T., Martin L. C., et al. // *Kidney International.* – 2008. – V. 73. – P. 87-93.
- Gabriel D. P.* Utilization of peritoneal dialysis in the acute setting / Gabriel D. P., Fernández-Cean J., Balbi A. L. // *Perit. Dial. Int.* – 2007. – V. – 27. – P. 328-331.
- John R Prowle.* Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury / John R Prowle, Antoine Schneider, Rinaldo Bellomo // *Crit. Care.* – 2011. - № 15(2). – P. 207.
- Karen Yeates.* Re-examination of the Role of Peritoneal Dialysis to Treat Patients with Acute Kidney Injury / Karen Yeates, Dinna N. Cruz, and Fredric O. Finkelstein // *Perit. Dial. Int.* – 2012. – V. – 32. – P. 238-241.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. – Vol. 2, Supplement 1, 2012.
- Kenneth Yong.* Acute kidney injury: controversies revisited [Електронний ресурс] / Kenneth Yong, Gursharan Dogra, Neil Boudville, et al. // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – p. 14. – Режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108161/>
- Naheed Ansari.* Peritoneal dialysis in renal replacement therapy for patients with acute kidney injury [Електронний ресурс] / Naheed Ansari // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – 10 p. – Режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3118664/>
- Oeyen S.* Long-term outcome after acute kidney injury in critically-ill patients. / Oeyen S., Vandijck D., Benoit D., Decruyenaere J., et al. // *Acta Clin Belg Suppl.* – 2007. – № 2. – P 337-340.
- Overberger P.* Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices / Overberger P., Pesacreta M., Palevsky P M., et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* – 2007. – V. 2(4). – P. 623-630.
- P. K.-T. Li.* Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update / K.-T. Li., C. C. Szeto, B. Piraino et al. // *Peritoneal Dialysis International.* – 2010. – V. 30. - №. 4. - p. 393–423.
- Passadakis Ploumis S.* Peritoneal dialysis in patients with acute renal failure. / Passadakis Ploumis S., Oreopoulos Dimitrios G. // *Advances in Peritoneal Dialysis.* – 2007. – V. – 23. – P. 7-16.

23. *Phu N. H.* Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam / Phu N. H., Hien T. T., Mai N. T., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. – 347. – P. 895-902.
24. *Ponce D.* Continuous peritoneal dialysis compared with daily hemodialysis in patients with acute kidney injury / Ponce D., Teixeira J., Cuadrado L., et al. // *Perit. Dial. Int.* – 2009. – V. 29, Suppl. 2. – P. 62-71.
25. *Ponce D.* Peritoneal dialysis for acute kidney injury: a viable alternative / Ponce D., Balbi A. L. // *Perit. Dial. Int.* – 2011. – V. – 31. – P. 387-389.
26. *Ponce D.* Different prescribed doses of high-volume peritoneal dialysis and outcome of patients with acute kidney injury / Ponce D., Brito G. A., Abrão J. G., Balb A. L. // *adv. Perit. Dial.* – 2011. – V. – 27. – P. 118-124.
27. *Ponce D.* High-Volume Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury: Indications and Limitations / Daniela Ponce, Marina Nogueira Berbel, Cassiana Regina de Goes., et al. // *CJASN.* – 2012. – V. – 7. – P. 887-894/
28. *Prowle J. R.* Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. / Prowle J. R., Bellomo R. // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – V. – 6. – P. 521-529.
29. Tidal versus other forms of peritoneal dialysis for acute kidney injury / Jiang L., Zeng R., Yang K., Mi D.H., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Jun 13. – 6.
30. *Uehlinger D. E.* Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. / Uehlinger D. E., Jakob S. M., Ferrari P., et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – V. – 20. – P. 1630-1637.
31. *Vijayan A.* Dosing of renal replacement therapy in acute kidney injury / Vijayan A, Palevsky P. M. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. - № 59. – P. 569-576.

Надійшла до редакції 01.02.2013

Прийнята до друку 18.02.2013

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, вул. Підвисоцького 4 В, конференцзала ДКЛ № 7
- 2. Науково-практична конференція**
“НЕФРОЛОГІЯ, ДІАЛІЗ, ТРАНСПЛАНТАЦІЯ: UP TO DATE»
Час та місце проведення – 19-20 червня, м. Івано-Франківськ
- 3. ІV З’їзд НЕФРОЛОГІВ УКРАЇНИ**
Час та місце проведення – 17-19 жовтня, м. Київ
- 4. Конференція ANNIC**
(Association of Nephrologists New Independent Countries)
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

ПЕРШЕ ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПРОВЕДЕННЯ ІV З'ЇЗДУ НЕФРОЛОГІВ УКРАЇНИ

Шановні колеги!

Інформуємо Вас про проведення та запрошуємо взяти участь у ІV з'їзді нефрологів України, який відбудеться 17-19 жовтня 2013 р. у м. Києві.

З'їзд внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2013 році», затвердженого МОЗ і НАМН України.

На з'їзді будуть розглянуті наступні проблеми:

- нирки і серце,
- нирки і легені,
- нирки і цукровий діабет,
- замісна ниркова терапія.

Організатори проведення заходу:

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»
Українська асоціація нефрологів
Національний нирковий фонд України

Форми участі у з'їзді:

- доповідь;
- участь без доповіді;
- публікація статті, тез.

У програмі з'їзду передбачені пленарні засідання, сателітні симпозіуми, виставка лікарських препаратів, виробів медичного призначення, медичної апаратури.

Робочі мови з'їзду: *українська, російська, англійська.*

До участі в з'їзді запрошуються нефрологи, дитячі нефрологи, терапевти, ревматологи, кардіологи, ендокринологи, пульмонологи, лікарі-загальної практики-сімейної медицини, реаніматологи, урологи, трансплантологи та інші зацікавлені фахівці.

Після закінчення роботи з'їзду учасники отримають сертифікати.

Матеріали з'їзду будуть опубліковані у фаховому науково-практичному Українському журналі нефрології та діалізу (внесений до переліку офіційних фахових видань України, затверджених ДАК МОН молодьспорт України)

Вимоги до публікацій:

1. Статті (тези), направлені для участі в конференції, не повинні бути раніше опубліковані.
2. Мова – українська, російська
3. Назва файлу – за прізвищем першого автора повністю. Формат “Microsoft Word”, через півтора інтервали, гарнітурою “Times New Roman”, 14 пунктів, без табуляторів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху і знизу – по 1,5 см. На окремому аркуші вказати інформацію про авторів, а також адресу для листування та телефони.
4. Структура статей (тез) та послідовність розміщення матеріалу не відрізняються від вимог для оригінальної наукової роботи, що подані в «Українському журналі нефрології та діалізу» (вимоги доступні на веб-сторінці журналу : <http://ukrjnd.com.ua/>)
5. Об'єм тез – до 2 сторінок, статей – 3-10 сторінок.
6. Вартість публікації тез становить 80 грн., статті – 30 грн/стор.
7. Статті (тези) та скановану копію квитанції про сплату слід відправити на електронну пошту (e-mail: nephrology@ukr.net); публікації для членів ННФУ безкоштовні.
8. Тези чи статті без попередньої оплати до матеріалів конференції включені не будуть.

Увага! Здійснюється сліпе (анонімність рецензента та авторів) рецензування та літературне редагування статей.

Статті (тези) оформлені без дотримання вищезначених вимог не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії статті (тези) не публікуються, авторам електронною поштою відправляється відгук.

Тези та статті для публікації необхідно подати до 20 серпня 2013 року.

Зареєструватися для участі у з'їзді, можна надіславши заповнену анкету учасника на e-mail: nephrology@ukr.net к.мед.н., ст..н.сп. Лободі О.М.

Добровільний реєстраційний внесок за участь у з'їзді для членів Національного ниркового фонду України складає 200 грн., для інших – 400 грн.

РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:

Отримувач: НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД УКРАЇНИ

р/рах. 26000060402072

ПАТ КБ «Приватбанк»

Філія «Розрахунковий центр»

МФО 320649

Код ЄДРПОУ 26476541

У призначенні платежу обов'язково вказати:

« Добровільний внесок для участі у з'їзді та /або публікація тез, ПІБ, місто»

Сплатити добровільний реєстраційний внесок за участь у з'їзді можна як за безготівково, так і безпосередньо під час реєстрації на місці, попередньо заявивши про свою участь електронною поштою до 20 серпня 2013 року, заповнивши анкету учасника.

Оплата добровільного реєстраційного внеску передбачає участь у заходах, передбачених програмою з'їзду та отримання матеріалів з'їзду.

Дані з приводу часу та місця проведення з'їзду будуть повідомлені пізніше.

Програма з'їзду буде розміщена на сайті <http://www.inephrology.kiev.ua>

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:

Україна, м. Київ, 02125, в. П. Запорожця, 26, тел. 512-64-74 або

Україна, м. Київ, 04050, в. Дегтярівська 17В,

в оргкомітет IV з'їзду нефрологів України, тел.. 455-93-77

e-mail: nephrology@ukr.net; nauca@inephrology.kiev.ua

АНКЕТА УЧАСНИКА

Прізвище	_____
Ім'я	_____
По батькові	_____
Вчений ступінь	_____
Вчене звання	_____
Місто роботи	_____
Посада	_____
Форма участі	_____
Реєстрація (відмітити)	*Реєстрація до 20.08.2013 <input type="checkbox"/>
	On-Site реєстрація <input type="checkbox"/>

Контактна інформація

Поштовий індекс	_____
Місто	_____
Адреса для кореспонденції	_____
Робочий телефон	_____
Контактний телефон	_____
Електронна пошта	_____

* При сплаті добровільного реєстраційного внеску безготівково прохання відправити відскановану копію квитанції разом з анкетою учасника на e-mail: nephrology@ukr.net

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

23-25 серпня 2012 року у Будапешті відбулася 13 щорічна зустріч IFKF (International Federation of Kidney Foundations), під час якої було підписано та опубліковано декларацію щодо цілісного підходу до ведення пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Вважаємо за необхідне ознайомити Вас з положеннями цієї декларації.

THE 2012 BUDAPEST DECLARATION OF THE IFKF

Цілісний підхід до вирішення біо-психо-соціо-духовних потреб осіб, які живуть з хронічною хворобою нирок

Проблема хронічної хвороби нирок набуває зростаючого інтересу у сучасному суспільстві. Для вирішення проблем пацієнтів, які живуть з хронічною хворобою нирок, заклади охорони здоров'я, урядові та цивільні установи повинні діяти узгоджено, шляхом впровадження цілісного підходу для досягнення кращих результатів стосовно здоров'я, включаючи реабілітацію та якість життя.

Ми рекомендуємо національним урядам у співпраці з міжнародними та неурядовими організаціями розвивати та впроваджувати пріоритетні, програми для виявлення, профілактики, лікування та реабілітації осіб, які живуть з хронічною хворобою нирок.

Ми рекомендуємо підвищити рівень фінансування клінічних та фундаментальних наукових досліджень, пов'язаних із захворюваннями нирок з метою постійного забезпечення та застосування найбільш передових знань і технічних нововведень на користь пацієнтів нефрологічного профілю. Слід сприяти та підтримувати впровадження наукових здобутків у клінічну практику.

Ми рекомендуємо застосовувати цілісний підхід до лікування хворих на хронічну хворобу нирок, враховуючи усі біо-психо-соціо-духовні та соматичні потреби пацієнтів. Важливим є поєднання передових сучасних технологій 21 століття з індивідуальним підходом до профілактики, лікування та реабілітації кожної особи.

Просвітницька діяльність як науковців і працівників закладів охорони здоров'я, так і пацієнтів нефрологічного профілю й суспільства загалом щодо профілактики, діагностики та лікування захворювань нирок має бути визнана пріоритетною та підтримуватись урядовими та неурядовими організаціями. Адже освіта, як неодмінний крок самопідготовки хворих, була недооціненою та вимагає більшого зосередження та підтримки.

Ми віримо, що впровадження цих рекомендацій та заходів буде мати значний вплив на результати лікування та якість життя наших пацієнтів, сприятиме істотному розвитку медицини та людства загалом.

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті та англійською;

8. Резюме російською та англійською мовами. Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту статті, тобто мати підрозділи: «Вступ», «Матеріали та методи», «Результати», «Обговорення» та «Висновки», в яких стисло подається суть роботи. Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1, 2, 4, 5) оформляється довільно.

9. Текст статті;

10. Список використаних джерел під назвою «Література», оформлений за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

11. Відомості про авторів: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати наступні 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 «Заключенні» 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 авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю – прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації – прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

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

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 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 глянцево-му 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 сис-

теми (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахувань міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби – з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

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

У тексті загальноприйнятті 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-дискі**), 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 сліпе (анонімність рецензента та автора) 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

